

Hevert, Wolfgang

Diss. Mainz QU



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER ABTEILUNG FÜR NUKLEARMEDIZIN DES INSTITUTES FÜR
KLINISCHE STRAHLENKUNDE DER JOHANNES-GUTENBERG-UNIVERSITÄT
MAINZ

STRAHLENBELASTUNG DURCH ^{123}J -HIPPURAN IN DER PÄDIATRIE UNTER
BERÜCKSICHTIGUNG VON HARNABFLUSS-STÖRUNGEN

INAUGURALDISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DER WÜRDE DES DOKTORGRADES DER MEDIZIN DER
JOHANNES-GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ
DEM FACHBEREICH MEDIZIN

VORGELEGT VON
WOLFGANG HEVERT
AUS SOBERNHEIM

MAINZ 1984

Dekan: Professor Dr. Dr. W. Ketter
1. Gutachter: Professor Dr. rer. nat. R. Wolf
2. Gutachter: Professor Dr. med. K. Hahn

Tag der Promotion: 19. Dez. 1984

Strahlenbelastung nuklearmedizinischer urologischer

Untersuchungsverfahren in der Pädiatrie

unter Berücksichtigung von

Harnabflußstörungen

1. Einleitung	1
2. Zielsetzung	2
3. Methodik	3
4. Ergebnisse	4
5. Diskussion	5
6. Zusammenfassung	6
7. Literaturverzeichnis	7
8. Anhang	8
9. Bibliographie	9
10. Literaturverzeichnis	10
11. Anhang	11
12. Bibliographie	12
13. Literaturverzeichnis	13
14. Anhang	14
15. Bibliographie	15
16. Literaturverzeichnis	16
17. Anhang	17
18. Bibliographie	18
19. Literaturverzeichnis	19
20. Anhang	20
21. Bibliographie	21
22. Literaturverzeichnis	22
23. Anhang	23
24. Bibliographie	24
25. Literaturverzeichnis	25
26. Anhang	26
27. Bibliographie	27
28. Literaturverzeichnis	28
29. Anhang	29
30. Bibliographie	30
31. Literaturverzeichnis	31
32. Anhang	32
33. Bibliographie	33
34. Literaturverzeichnis	34
35. Anhang	35
36. Bibliographie	36
37. Literaturverzeichnis	37
38. Anhang	38
39. Bibliographie	39
40. Literaturverzeichnis	40
41. Anhang	41
42. Bibliographie	42
43. Literaturverzeichnis	43
44. Anhang	44
45. Bibliographie	45
46. Literaturverzeichnis	46
47. Anhang	47
48. Bibliographie	48
49. Literaturverzeichnis	49
50. Anhang	50
51. Bibliographie	51
52. Literaturverzeichnis	52
53. Anhang	53
54. Bibliographie	54
55. Literaturverzeichnis	55
56. Anhang	56
57. Bibliographie	57
58. Literaturverzeichnis	58
59. Anhang	59
60. Bibliographie	60
61. Literaturverzeichnis	61
62. Anhang	62
63. Bibliographie	63
64. Literaturverzeichnis	64
65. Anhang	65
66. Bibliographie	66
67. Literaturverzeichnis	67
68. Anhang	68
69. Bibliographie	69
70. Literaturverzeichnis	70
71. Anhang	71
72. Bibliographie	72
73. Literaturverzeichnis	73
74. Anhang	74
75. Bibliographie	75
76. Literaturverzeichnis	76
77. Anhang	77
78. Bibliographie	78
79. Literaturverzeichnis	79
80. Anhang	80
81. Bibliographie	81
82. Literaturverzeichnis	82
83. Anhang	83
84. Bibliographie	84
85. Literaturverzeichnis	85
86. Anhang	86
87. Bibliographie	87
88. Literaturverzeichnis	88
89. Anhang	89
90. Bibliographie	90
91. Literaturverzeichnis	91
92. Anhang	92
93. Bibliographie	93
94. Literaturverzeichnis	94
95. Anhang	95
96. Bibliographie	96
97. Literaturverzeichnis	97
98. Anhang	98
99. Bibliographie	99
100. Literaturverzeichnis	100

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Problemstellung

- 1.1. Geschichte der Isotopen-Nephrographie
- 1.2. Übersicht über Nuklearmediz. Clearance-Methoden
- 1.3. Problemstellung

2. Theoretischer Teil

- 2.1. Physikalische Grundlagen
- 2.2. Radiochemie
- 2.3. Radiopharmazeutik
- 2.4. Biokinetik
- 2.5. Berechnung der Strahlenbelastung

3. Experimenteller Teil

- 3.1. Methodik
- 3.2. Ergebnisse
- 3.3. Strahlenexposition

4. Diskussion

5. Zusammenfassung

6. Literaturverzeichnis

1. Einleitung und Problemstellung

1.1. Geschichte der Isotopen-Nephrographie

In der nuklearmedizinischen Diagnostik nephrologischer und urologischer Erkrankungen nimmt das Isotopen-Nephrogramm bzw. das Radioisotopen-Nephrogramm (RING) eine bedeutende Stellung ein. Von der Arbeitsgruppe um TAPLIN und WINTER 1956 bis zur Routinemethode entwickelt^{146-148, 150)}, erfuhr diese Untersuchungstechnik wegen ihrer unkomplizierten Anwendung bei einem hohen Informationswert rasch eine weite Verbreitung¹⁴⁵⁾. In der Routinediagnostik fehlte bis dahin ein einfaches, quantitatives Verfahren mit guter Treffsicherheit zur seitengetrennten Beurteilung der Nierenfunktion. Damals war das intravenöse Ausscheidungsurogramm die Standardmethode, bei der allein die morphologische Information im Vordergrund stand. Für die Beurteilung der Funktion der Nieren ist diese Methode aber nur ein sehr unempfindlicher Indikator³⁰⁾. Große Erwartungen setzte man deshalb in das Radioisotopen-Nephrogramm, da damit die Funktion der Nieren besser beurteilt werden kann. Ganz konnte aber auch diese Methode die Erwartungen nicht erfüllen. Dennoch stellt dieses nuklearmedizinische Verfahren auch heute noch die am weitesten verbreitete seitengetrennte Funktionsuntersuchung der Niere und ableitenden Harnwege dar - ein gutes Beispiel dafür, welchen Einfluß die Praktikabilität einer Methode trotz beschränkter Aussagemöglichkeiten hat.

Diese Untersuchungsmethode kann auch bei Kindern durchgeführt werden. Sie hat jedoch bei ihnen eine viel geringere Verbreitung gefunden, als bei Erwachsenen^{30,3,4,57,149)}.

Die Problematik der Aussagekraft liegt grundsätzlich in einer ausreichend genauen quantitativen Messung von der Körperoberfläche aus, sowie in der Tatsache, daß die Zeitaktivitätskurve eine Resultante, sich zeitlich überlappenden Verteilungsvorgänge und Stoffwechselprozesse darstellt, die sich in mikroskopisch eng zusammenliegenden Kompartimenten abspielen. Ohne zusätzliche Untersuchungen erlaubt das Nephrogramm nur semiquantitative Aussagen über Funktion, Durchblutung und Abfluß der Nieren⁹⁶⁾. Das Isotopen-Nephrogramm führt nun zu einer besseren qualitativen Beurteilung der Funktion der Einzelniere. Die Clearancetechnik hingegen erlaubt eine bessere Quantifizierung der glomerulären Filtrationsrate (GFR), des effektiven Nierenplasmastromes (ERPF) und tubulärer Funktionen. Das Clearanceprinzip gilt heute als der beste Ansatz zur Prüfung der Nierenfunktion³⁸⁾, weil das Röntgenbild über die Funktion der Nieren nur wenig aussagt. Hier liegt der Vorteil der seitengetreunten Clearance, die das Ausscheidungsprogramm zwar ergänzt, aber nicht ersetzt¹⁰⁸⁾.

Der klassische Clearancebegriff wurde schon 1928 von MÖLLER, McINTOSH und VAN SLYKE⁹⁰⁾ geschaffen. Der Ausdruck "Clearance" wurde zunächst nur auf die Ausscheidung von Harnstoff angewandt, später jedoch von JOLLIFE und SMITH⁶²⁾ auch auf Kreatinin und andere harnfähige Stoffe bezogen. Unter renaler Clearance versteht man das virtuelle Plasmavolumen, das in einer bestimmten Zeiteinheit durch Harnbildung von einer nierenpflichtigen Substanz gereinigt wird. Da im allgemeinen nur das Plasma durch glomeruläre Filtration und tubuläre Sekretion geklärt wird, bestimmt man ausschließlich die Plasmaclearance. Da Hippursäure selektiv durch die Nieren ausgeschieden wird, ist es auch möglich, mit dieser Substanz die glomeruläre bzw. tubuläre Nierenfunktion mit Hilfe der Clearance zu untersuchen.

Die nuklearmedizinische Methode wurde von BURBANK et al.²²⁾ 1961 eingeführt. Die Clearance wird dabei nach der klassischen Formel berechnet:

$$Cl = \frac{V \cdot C_u}{C_p}$$

Cl = renale Clearance

V = in der Zeit ausgeschiedenes Urinvolumen

C_u = Stoffkonzentration im Urin

C_p = Plasmakonzentration des Stoffes

Nach SMITH¹²⁶⁾ müssen renale Clearancesubstanzen folgende Bedingungen erfüllen:

1. sie dürfen keine feste Bindung mit Plasmaproteinen eingehen,
2. sie dürfen nicht metabolisiert werden,
3. sie müssen physiologisch inaktiv sein, d.h. keine Störung der Körperfunktion und besonders der Nierenfunktion verursachen,
4. ihre Ausscheidung muß proportional zu ihrer Plasmakonzentration erfolgen.

Zur Bestimmung der tubulären Clearance wurde zunächst Paraaminohippursäure von SMITH^{124,125)} verwendet. o-Jod-Hippursäure (Hippuran) kann, ebenso wie die Paraaminohippursäure, zur Bestimmung der tubulären Sekretion sowie des ERPF (effektiven, renalen Plasmaflusses) verwendet werden⁷²⁾.

Der Clearancebegriff und die daraus entwickelten klassischen Clearancebestimmungsmethoden hatten sich zwar bereits lange Zeit vor der Einführung von radioaktivmarkierten Substanzen in der klinischen Diagnostik bewährt, aber wegen des verhältnismäßig großen Aufwandes wurden Clearancebestimmungen relativ selten durchgeführt. Auch heute noch begnügen sich kleine und auch mittlere Kliniken häufig mit der Bestimmung der Serumkreatininkonzentration oder es wird versucht, die vorwiegend morphologische Darstellung eines Urogramms auch funktionell zu deuten¹⁰⁸⁾.

Die ersten Verteilungs- und Ausscheidungsstudien mit nierengängigen, radioaktiv markierten Indikatoren wurden 1949 von OBERMANN et al.¹⁰²⁾ durchgeführt. Sie benutzten Hg^{203} -Na-Methoxy-Oxi-Mercuri-Succinyl-Harnstoff und berichten über dessen Aktivitätsabfall im Plasma, dessen Aktivitätsverteilung in anderen Körperflüssigkeiten sowie dessen Anreicherung in Niere und Leber.

LIPPMANN et al.⁷⁷⁾ konnten 1951 nachweisen, daß radioaktives Sublimat ($\text{Hg}^{203}\text{-Cl}_2$) in der Nierenrinde angereichert wird. Etwa zur gleichen Zeit wandte sich das Interesse radiojodhaltigen Kontrastmitteln zu. Erste Ergebnisse teilten 1952 OESER und BILLION⁹⁷⁾ sowie WOSSIDLO¹⁵⁸⁾ mit, die jeweils das mit ^{131}J markierte Röntgenkontrastmittel Uroselektan^(R) (5-Jod-pyridon-(2)-N-Essigsäure) intravenös injizierten und mittels seitengetreuntem Ureterenkatheterismus Substanzmengen aus der Ausscheidung bestimmten.

Wichtige Arbeiten zur Entwicklung des Radioisotopen-Nephrogramms (RING) veröffentlichten KIMBEL und BÖRNER⁷¹⁾ sowie TAPLIN, WINTER et al.¹³²⁾. Sie bestimmten mittels Oberflächennmessung über der Niere den Aktivitätsverlauf eines radioaktiven, nierengängigen Indikators nach einmaliger Injektion. TAPLIN benutzte hierbei ^{131}J -Diotrast^(R) (Diäthanolaminsalz des 3,5-Dijod-4-pyridon-N-Acetats) und unterteilte das Isotopen-Nephrogramm in eine Initial-, Sekretions- und Exkretionsphase.

In der Folgezeit fanden verschiedene, radiojodmarkierte, nieren-affine Substanzen für die Isotopen-Nephrographie Verwendung, so z.B. ^{131}J -Hypaque^(R) (Natriumsalz der 3,5- Diacetylamino-2,4,6-Trijodbenzoesäure) oder ^{131}J -Urokon^(R) (Natriumsalz der 3-Acetylamino-2,4,6-Trijodbenzoesäure).

1960 veröffentlichten NORDYKE, TUBIS und BLAHD⁹⁴⁾ erste Erfahrungen mit o- ^{131}J -Hippursäure = ^{131}J -Hippuran. Hippuran zeigt, im Gegensatz zu Diodrast, keine extrarenale Clearance (Leber), wird demnach selektiv und vor allem schneller durch die Niere ausgeschieden als z.B. Urokon^(R), und erfüllt somit praktisch alle Anforderungen, die an ein Radiopharmakon für die Isotopen-Nephrographie zu stellen sind (SMITH¹²⁶⁾).

Mit der Einführung der Isotopen-Nephrographie, insbesondere mit o-Jod-Hippursäure, waren allgemein große Erwartungen verknüpft. Die röntgenologischen (Ausscheidungsurographie; retrograde Pyelographie; Nierenangiographie) und die aufwendigen internistischen Nierenuntersuchungen (Konzentrationsversuch; ADHJ-Test; Clearancebestimmung mit endogenen Substanzen wie Kreatinin, Harnstoff oder Harnsäure; glomeruläre Clearancebestimmung mit exogen appliziertem Inulin; tubuläre Clearancebestimmung mit Paraaminohippursäure) schienen durch eine einfach durchzuführende, den Patienten wenig belastende Untersuchungsmethode abgelöst zu werden. Es zeigte sich aber bald, daß das RING diese Erwartungen nicht völlig erfüllen konnte, da insbesondere die morphologische Aussage der

Röntgenmethoden mit den nuklearmedizinischen Verfahren nicht erreicht werden konnte, nicht zuletzt aber auch wegen technischer Probleme, die sich erst im Laufe der Zeit lösen ließen. Durch die Verbesserung nuklearmedizinischer Meßtechniken (Szintillationskamera) und durch die erweiterten Auswertungsmöglichkeiten infolge Einzugs der elektronischen Datenverarbeitung (EDV; Regions-of-interest-Technik) in die Nuklearmedizin, hat die "Isotopen-Nephrographie" im weiteren Sinne heute jedoch einen festen Platz in der klinischen Nierendiagnostik erlangt.

Dem Einsatz der Nephrographiesonden durch eine Szintillationskamera kam in der Pädiatrie, infolge der wesentlich geringeren Kameraempfindlichkeit und der bei Verwendung von ^{131}J als Radiotracer (β -Zerfall) resultierenden hohen Strahlenbelastung, eine nur untergeordnete Bedeutung zu. Erst die Verfügbarkeit des Zyklotronproduktes ^{123}J mit seinen vorteilhaften physikalischen Eigenschaften ermöglichte es, diese kameraszintigraphische Methode unter Verwendung von ^{123}J -o-Jod-Hippursäure routinemäßig zur Bestimmung der globalen, seitengetrenten und regionalen Nierenclearance in der pädiatrischen Nephrourologie einzusetzen⁷⁵⁾.

Auf die Möglichkeit des Nachweises eines vesiko-renalen Refluxes durch indirekte Verfahren wurde erstmals von DODGE³¹⁾ hingewiesen, der zum Refluxnachweis ^{131}J -Hippuran

verwendete, das nach intravenöser Injektion in die Blase gelangt war. Mit über der Niere angebrachten Detektoren konnte der Autor beim Reflux einen Aktivitätsanstieg nachweisen, der durch aus der Blase in die Niere gelangte Aktivität bedingt war. 1973 wurde diese Methode durch BÖHM-JURKOVIC¹⁸⁾ unter der Verwendung einer Gammakamera zu einem klinischen Untersuchungsverfahren entwickelt. Als Nachteil dieser Methode stellte sich jedoch heraus, daß bei der Verwendung von ^{131}J während der Refluxprüfung über beiden Nieren bzw. Ureteren nur relativ geringe Impulszahlen mit großen statistischen Schwankungen gemessen werden konnten. Wegen der damit verbundenen Strahlenbelastung war, insbesondere bei Kindern, eine Erhöhung der Aktivität von 7 $\mu\text{Ci } ^{131}\text{J/kg}$ Körpergewicht nicht möglich.

Auch der Ersatz des langlebigen ^{131}J (physikalische Halbwertszeit 8 Tage) durch die kurzlebige Substanz $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pertechnetat (physikalische Halbwertszeit 6 Stunden) konnte wegen der relativ langsamen renalen Ausscheidung für die Refluxprüfung nicht voll befriedigen.

Mit dem seit einiger Zeit kommerziell zur Verfügung stehenden ^{123}J -markierten Hippuran können die Nachteile des TcO_4 vermieden werden, da zumindest bei gesunden Nieren das Radiopharmakon nach etwa 20 Minuten vollständig über die Nieren ausgeschieden ist und die Nieren somit aktivitätsfrei sind.

Gegenüber ^{131}J -Hippuran führt ^{123}J -Hippuran aufgrund der kurzen Halbwertszeit (13 Stunden) zu einer niedrigeren Strahlenbelastung des Organismus und insbesondere der Gonaden des Kindes, so daß höhere Aktivitätsmengen eingesetzt werden können, die zu statistisch besseren Impulsraten über Nierenbecken und Blase führen. Die gute Übereinstimmung der nuklearmedizinischen Isotopen-Refluxprüfung mit ^{123}J -Hippuran gegenüber röntgenologischen Untersuchungsverfahren konnten HAHN et al.⁴⁷⁾ feststellen.

1.2. Übersicht der nuklearmedizinischen Clearance-Methoden

Die Clearance bei konstantem Plasmaspiegel

Sie erfolgt analog der "klassischen" Methode im steady state mit konstantem Plasmaspiegel, die durch Dauerinfusion aufrechterhalten wird. Die Uringewinnung geschieht quantitativ über einen Blasenverweilkatheter unter nachfolgender Spülung der Blase mit Flüssigkeit oder Luft. Dieses Verfahren ist aufwendig und für den Patienten belastend (Dauerinfusion, Infektionsgefahr, zeitlicher und personeller Aufwand). Es wurden deshalb neue Verfahren gesucht, die mit einmaliger Injektion der Testsubstanz und ohne Urinsammeln auskam. Es wurde das Verfahren bei fallendem Plasmaspiegel (Slope-Clearance) entwickelt¹⁴⁾. Die Verschwindekurve einer in einmaliger Injektion intravenös gegebenen, nierenpflichtigen Testsubstanz, also der Plasmaabfall der Testsubstanz (der "Slope"), wird dabei durch wiederholte Blutentnahme und -analysen rekonstruiert. Der Haupteinwand gegen die Slope-Clearance leitete sich aus der Tatsache ab, daß die Clearance-substanz kein Gleichgewicht in ihren Verteilungsräumen, die keineswegs konstant sind, erreicht, und daß Hin- und Rückverteilung besonders unter pathologischen Bedingungen den Plasmaspiegel verändern können.

Im wesentlichen werden zwei Verteilungssysteme, das Ein- und das Zweikompartimentmodell, der Berechnung zugrundegelegt. Das Einkompartimentmodell (PRITCHARD 1956, BLAUFox 1967, RÖSLER 1967, JOHNSON 1968, RAM 1968) berücksichtigt ausschließlich renale Eliminationsprozesse und betrachtet den Intravasalraum als einziges Kompartiment.

Das Zweikompartimentmodell (BLAUFox 1963, KUNI 1967, TRUNIGER 1968, TAUXE 1971) berücksichtigt zusätzlich Austauschvorgänge mit dem Extravasalraum.

Ganzkörperclearance

OBERHAUSEN et al. haben 1968 hieraus die Konsequenz gezogen und ein Verfahren entwickelt, bei dem die im Gesamtkörper vorhandene Aktivität einer mit einem Gammastrahler markierten renalen Clearancesubstanz nach einmaliger Injektion fortlaufend unabhängig von ihren Verteilungsräumen gemessen wird. Sie erreichten das durch je eine über der oberen und unteren Körperhälfte positionierten Einzelsonde und durch Abschirmung der Nierenregionen (Teilkörper abgeschirmter Ganzkörperzähler).

PIXBERG et al. haben 1974 das Verfahren auf Messungen mit einer Einzelsonde direkt über einem repräsentativen Ort (Schulterregion) weiter vereinfacht¹⁰⁷⁾.

Die Methode der katheterlosen seitengetreunten Nierenclearancebestimmung mit ^{131}J -o-Jod-Hippursäure unter Verwendung eines teilabgeschirmten Ganzkörperzählers und zweier Nephrographiesonden wurde von KIRSCH⁷²⁾ in die pädiatrische Nierenfunktionsdiagnostik eingeführt.

Einer größeren Verbreitung dieses Verfahrens standen jedoch die schwierige Sondenlokalisation und die fehlende Beurteilbarkeit der regionalen o-Jod-Hippursäure-Kinetik entgegen.

Die seitengetreunte Bestimmung des effektiven Nierenplasmastromes mit Radioisotopen nach OBERHAUSEN

Seitengetreunte klassische Clearanceuntersuchungen stellen bekanntlich für die Klinik und den Patienten eine erhebliche Belastung dar. Bei totalem Ureterverschluß versagt die Methode. Bei Harnabflußstörungen können klassische Clearanceergebnisse von zahlreichen Fehlerquellen, beispielsweise der Vergrößerung des Totraumes im ektatischen Nierenbeckenkelchsystem, beeinflußt werden.

Die seitengetreunte Bestimmung des effektiven Nierenplasmastromes mit Radioisotopen ist eine neue Untersuchungsmethode, der spezielle klinische Bedeutung, insbesondere für die quantitative Funktionsdiagnostik, bei Harnstauungsnieren zukommt, da auf seitengetreunte Urinsammelperioden verzichtet wird.

Es handelt sich dabei um die von OBERHAUSEN et al. entwickelte Kombination eines neuen Radioclearanceverfahrens, der "Ganzkörperclearance", mit dem gleichzeitig registrierten Nephrogramm.

Zur Berechnung der Gesamtclearance, d.h. des effektiven Nierenplasmastromes mit ^{131}J -Hippuräsäure, wird die Aktivitätsabnahme im Ganzkörper oder über einem größeren Körperabschnitt unter Bleiabschirmung der Nieren- und Blasengegend gemessen. Durch die Bleiabschirmung von Blase und Nieren wird nämlich verhindert, daß die hier akkumulierte Aktivität, die ja bereits aus dem Plasma eliminiert ist, noch zum Meßwert beiträgt. Zwei Blutentnahmen, 15 und 25 Minuten nach intravenöser Injektion des Radiopharmakons, geben über dessen Serumkonzentration Aufschluß.

Aus der fallenden Körperaktivitätskurve und der entsprechenden Aktivitätskonzentration im Plasma kann die Clearance nach folgender Formel berechnet werden:

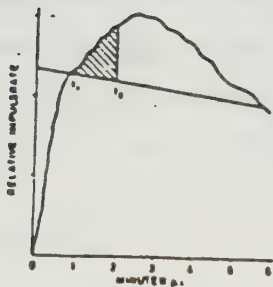
$$\text{Clearance} = \frac{\frac{dm}{dt}}{C_p}$$

m = Aktivität im Körper (µCi)

t = Zeit

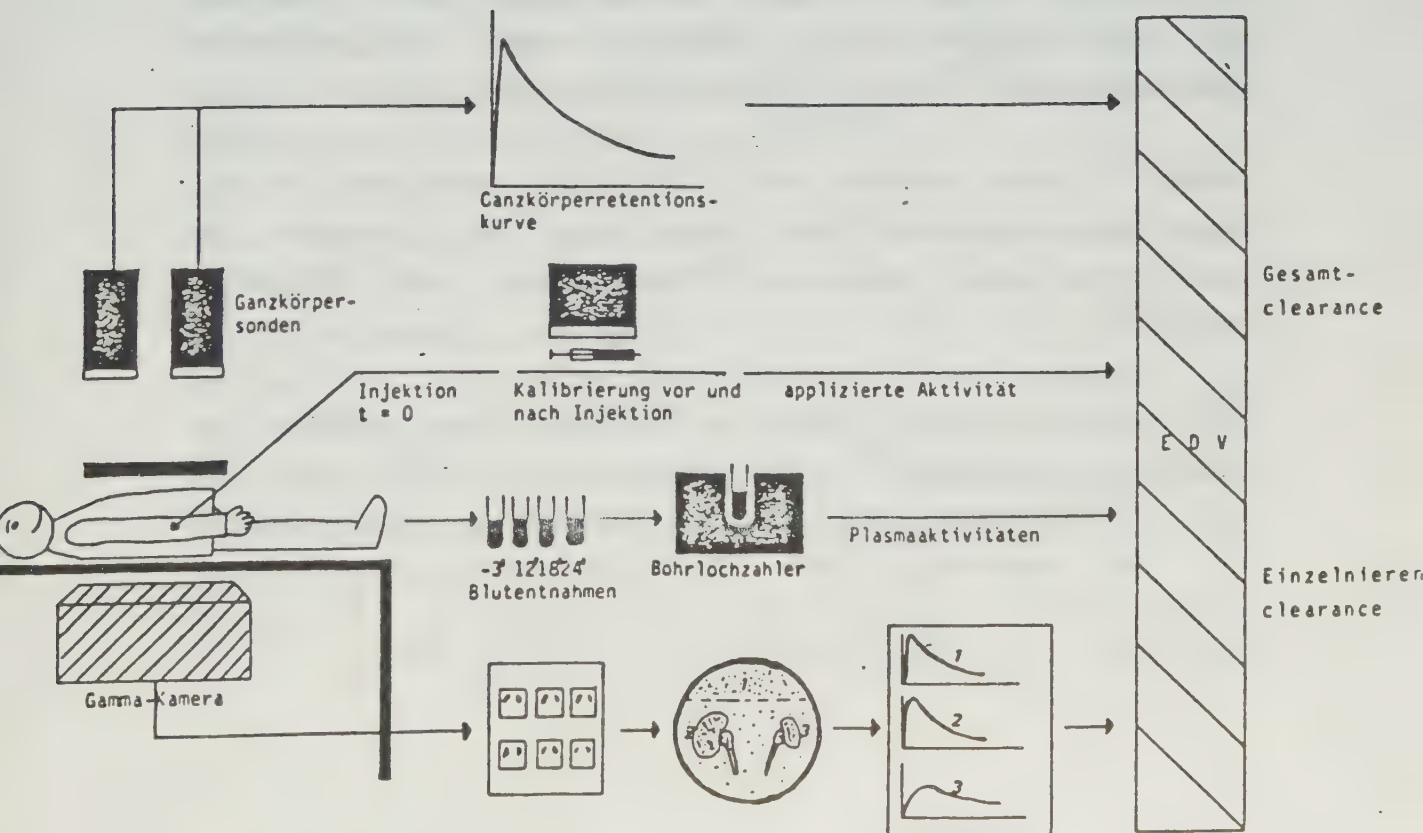
C_p = Aktivitätskonzentration im Plasma (µCi/ml)

OBERHAUSEN entwickelte seine Methode weiter zur Bestimmung der seitengetrennten Clearance. Indem er gleichzeitig zu der Messung am teilkörperabgeschirmten Ganzkörperzähler das Radioisotopen-Nephrogramm mittels zweier Untertischsonden mit aufzeichnete und dann auf das gewonnene RING die Ganzkörperretentionskurve projizierte, erhielt er zwischen 2 empirisch festgelegten Zeitpunkten t_1 (45 sec. p.i. = Schnittpunkt des RING mit der Ganzkörperkurve) und t_2 (2 min. p.i.) eine von diesen beiden Kurven umschlossene Fläche, die ein Maß für die selektive Leistung der Einzelniere darstellt (siehe Abb.).



Bestimmung des Anteils der Einzelniere an der nach OBERHAUSEN bestimmten Gesamtclearance durch Projektion der Gesamtkörperretentionskurve auf die Nephrogrammkurve.

Die seitengetretenen Clearances errechnen sich durch Normierung der Summe dieser beiden Integrale auf 100 % der Gesamtclearance. Dieses Verfahren wird besonders an den großen Kliniken der Bundesrepublik häufig angewandt.



Untersuchungsanordnung zur Bestimmung der Nierenclearance nach der OBERHAUSEN-Methode

1.3. Problemstellung

Vom Jod sind 30 Isotope bekannt, von denen 24 einen radioaktiven Zerfall aufweisen und mehrere in der nuklearmedizinischen Diagnostik verwendet werden können.

Jodstoffwechseluntersuchungen wurden erstmals 1938 von HERZ, ROBERTS und EVANS⁵³⁾ mit ^{128}J , das im Zyklotron hergestellt wurde, durchgeführt.

Die szintigraphische Darstellung der Schilddrüse gelang erstmals 1951 CASSEN et al.⁶⁵⁾, die für diese Untersuchung ^{131}J benutzten. ^{131}J wurde jahrzehntelang verwendet. Die β -Strahlung von ^{131}J brachte jedoch eine hohe Belastung für den Patienten mit sich, deshalb wurde nach geeigneten Substanzen wie ^{125}J bzw. ^{123}J gesucht.

MYERS⁹²⁾ führte erstmals 1961 ^{123}J in die nuklearmedizinische Schilddrüsendiagnostik ein. Doch erst 1971 erschien die erste Publikation über o- ^{123}J -Hippursäure von WELLMANN et al.¹⁴⁰⁾.

^{123}J wurde erstmalig 1950 von MARQUEZ und PERLMAN im Zyklotron produziert⁸²⁾. Im Gegensatz zu ^{125}J und ^{131}J ist die Herstellung von ^{123}J im Kernreaktor nicht möglich. Für die Herstellung von ^{123}J sind Beschleunigeranlagen erforderlich⁵⁰⁾. Deshalb sind die Kosten für ^{123}J auch wesentlich höher als bei ^{131}J und höher als bei $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

In jüngster Zeit häuften sich die Arbeiten über die Verwendung von ^{123}J -markierten Radiopharmazeutika. Der lange Zwischenraum zwischen Erstbeschreibung und allmählicher klinischer Anwendung des ^{123}J , das als monoenergetischer Gammastrahler mit einer Energie von 159 keV und einer Halbwertszeit von 13 Stunden nahezu das ideale Isotop für die Markierung nuklearmedizinischer Funktionsdiagnostika darstellt, erklärt sich aus seinen aufwendigen und kostspieligen Herstellungs- und wegen der 13 Stunden Halbwertszeit entstehenden zeitlichen Vertriebsproblemen⁹⁸⁾.

^{123}J -Hippuran bietet gegenüber ^{131}J -Hippuran neben einer erheblich reduzierten Strahlenbelastung der Patienten, einer optimalen Abbildungsqualität und daraus resultierenden Mehrinformation, jedoch besonders im Hinblick auf eine quantitative Nephrogrammanalyse aufgrund der deutlich höheren Impulsraten, entscheidende Vorteile^{1,63,160)}.

Wegen der kurzen Halbwertszeit des ^{123}J von 13 Stunden sind organisatorische Maßnahmen erforderlich, um Klinik und Praxis regelmäßig und ausreichend mit ^{123}J in der geforderten Qualität zu versorgen. Dies bedeutet, daß abhängig vom Herstellungsprozeß das ^{123}J spätestens 24-48 Stunden nach Bestrahlungsende die Anwendung des ^{123}J -Jodid am Patienten, bei Schilddrüsenuntersuchungen z.B., zu erfolgen hat⁹⁸⁾.

Nuklearmedizinische Methoden, wie die seitengetrennte Clearancebestimmung, wurden in den letzten Jahren in zunehmendem Maße zu diagnostischen Zwecken verwendet. Das sprunghafte Anwachsen der Zahlen der nuklearmedizinischen Untersuchungen in der Diagnostik erhöhte das Problem der Strahlenbelastung durch die Applikation dieser radioaktiven Stoffe.

Nach HINZ und PIETZSCH⁵⁵⁾ entfielen 1975 von 64.200 Untersuchungen in Berlin/West 11.130 auf Untersuchungen der Niere mit o-¹³¹J-Hippursäure. Die prozentuale Altersverteilung der Schilddrüsen- und Nierenuntersuchungen von Kindern bis zu 14 Jahren beträgt gemäß Bundesgesundheitsamt etwa 1,5 bis 2 %.

Der erhöhte Verbrauch von Radionukliden in der medizinischen Diagnostik erfordert eine genaue Kenntnis der Strahlenbelastung während der Untersuchungen; Kenntnisse darüber stehen zwar für Erwachsene zur Verfügung¹²²⁾, es gibt aber nur wenige Referenzen, die Kinder betreffen, obwohl hierbei die Strahlenbelastung eine große Rolle spielt. Des weiteren gibt es nur Erfahrungen, die auf der Basis der anorganischen Form der Radionuklide basieren; heute sind jedoch viele Radionuklide in anderen Molekülen inkorporiert. Diese markierten Substanzen werden anders metabolisiert als die anorganische Form. Allein schon daraus resultiert eine veränderte Strahlenbelastung⁶⁹⁾.

Bei der Abschätzung der Strahlenbelastung von Kindern durch radioaktive Substanzen in der nuklearmedizinischen Diagnostik werden im allgemeinen die für den Organismus von Erwachsenen berechneten Werte zugrunde gelegt, da nur unzureichende Verteilungsstudien bei Kindern durchgeführt worden sind, und auch noch keine umfassenden Angaben über die absorbierten Bruchteile der Strahlung in den kleineren Volumina der kindlichen Organe vorliegen.

Nach den entsprechenden Angaben für ^{131}J -o-Hippursäure^{100, 111)} muß jedoch vor allem bei Kleinkindern und Säuglingen, selbst bei einer auf die Körperoberfläche bezogenen Reduktion der applizierten Aktivität, mit einer höheren Gonadendosis pro Untersuchung gerechnet werden als bei Erwachsenen.

Gemäß der gutachtlichen Stellungnahme des Institutes für Strahlenhygiene¹⁶³⁾ ist für Erwachsene die Strahlenexposition bei der Anwendung von ^{131}J -Hippuran sehr gering, da es sehr schnell über die Niere ausgeschieden wird. Die Exposition der Keimdrüsen nach 500 μCi ^{131}J -Hippuran beträgt danach nur 5 mrd gegenüber 500 mrd, die bei einer intra-venösen Urographie in Kauf genommen werden.

In der Pädiatrie ist nicht nur bei der Untersuchung mit ^{131}J Vorsicht geboten, sondern auch bei Verfügbarkeit von ^{123}J ist eine sorgfältige Indikationsstellung für die Funktions-szintigraphie zu fordern.

Ohnehin ist die Strahlenbelastung bei Neugeborenen und Säuglingen und wegen der im Vergleich zu Erwachsenen 50 %igen renalen Clearancewerte wesentlich erhöht. Werden bei Neugeborenen und Säuglingen die gefundenen renalen Clearancewerte entsprechend denen bei Erwachsenen auf eine Standardkörperoberfläche von $1,73 \text{ m}^2$ bezogen, liegen sie im ersten Trimenon bei 30 - 50 % der Erwachsenenwerte^{7,8,9,10,11,26,43,84,113,115,135,136,141}). Die Neugeborenen-niere ist im Vergleich zur Erwachsenen-niere vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus als "unreif" zu bezeichnen⁷²).

Es liegen zwar Veröffentlichungen vor, die das Problem der Strahlenbelastung bei Kindern¹⁵⁵) behandeln, doch wird meist die Frage des Einflusses pathologischer Veränderungen, hier z.B. Harnabflußstörungen, auf die Strahlenbelastung weitgehend unberücksichtigt gelassen. Änderungen spielen jedoch bei urologischen bzw. nephrologischen Erkrankungen eine große Rolle. Sie werden daher in unserer Untersuchung besonders berücksichtigt.

Ziel der vorgelegten Arbeit war es, die Besonderheiten der Hippuranausscheidung bei Kindern mit Einschränkung der Nierenfunktion zu bestimmen und aufgrund der Ergebnisse die Strahlenbelastung der Patienten mit pathologischen Zuständen zu berechnen.

2. Theoretischer Teil

2.1. Physikalische Grundlagen

Die wichtigsten physikalischen Eigenschaften sind die Halbwertszeit des Radionuklides, mit dem eine Verbindung markiert ist, sowie eine Strahlenart und -energie. Die physikalische Halbwertszeit ist neben der Strahlenbelastung auch für wirtschaftliche Überlegungen wichtig, da der Abfall der Aktivität einer markierten Substanz durch ihre physikalische Halbwertszeit bestimmt wird.

Die Energien der Gammastrahlung müssen in einem Bereich liegen, in dem sie mit den üblichen Meßanordnungen mit ausreichendem Wirkungsgrad erfaßt werden können. Dieser Energiebereich liegt für externe Messungen zwischen 100 und 500 keV. Vorteilhafter sind jedoch Energien um 150 keV. Bei in vitro Messungen und den Bestimmungen von Konzentrationen in Körperflüssigkeiten können sie tiefer liegen. Hier können von der Meßtechnik her auch Betastrahler zur Untersuchung eingesetzt werden.

Um bei der Messung der ionisierenden Strahlung die selektive Registrierung eines Radionuklides zu gewährleisten, darf die markierte Substanz nicht durch Radionuklide anderer Energie bzw. anderer physikalischer Halbwertszeit verunreinigt sein. Das Radionuklid muß so rein wie möglich in einem Radiopharmakon

vorliegen. Je geringer der Anteil anderer Radionuklide, umso besser ist die markierte Substanz. Der Reinheitsgrad wird als Radionuklidreinheit bezeichnet und kann am einfachsten mittels Gammaskpektrographie überprüft werden⁵⁶⁾. Man weiß heute, daß z.B. ^{123}J -Hippuran in vitro instabil ist. Durch Autoradiolyse wird radioaktives Jod frei²²⁾. Das hinsichtlich der Strahlenexposition kritische Organ ist wegen dieses möglichen Anteils an freiem Jod die Schilddrüse (Reutilisation).

Radionuklide sollten geeignete Energien haben und möglichst keine Partikularstrahlung, da diese diagnostisch wertlos ist. Aus der großen Zahl der Radionuklide kommt deshalb nur eine sehr kleine Anzahl in der Nukleardiagnostik zur Anwendung. Die Halbwertszeit darf weder zu lang sein, da sie die Strahlenbelastung heraufsetzt, noch darf sie zu kurz sein, weil dann die Substanz schon vor der Applikation zerfallen würde. Günstig sind Halbwertszeiten in der Größenordnung von Stunden.

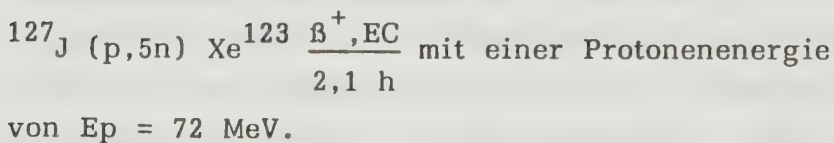
^{131}J ist verhältnismäßig langlebig. Seine Gammastrahlung bildet ein relativ komplexes Spektrum mit einer Hauptlinie von 365 keV. Sie liegt daher auch nicht in dem für die Diagnostik optimalen Bereich. Schließlich aber, und dies ist der große Nachteil des ^{131}J , erfolgt die Umwandlung des Radionuklides durch β -Zerfall mit einer mittleren Energie von 0,189 MeV. Diese Korpuskularstrahlung ist diagnostisch wertlos, da sie in der unmittelbaren Nähe des Emissionsortes absorbiert wird, somit außerhalb des Organismus nicht nachgewiesen werden kann, in erheblichem Maße aber zur Strahlenbelastung beiträgt.

Von den zahlreichen anderen Radioisotopen des Jods wurden zwar einige zur nuklearmedizinischen Diagnostik verwendet, wie z.B. ^{125}J oder ^{132}J . Diese Radionuklide konnten aber für die Isotopen-Nephrographie nicht herangezogen werden. Dagegen hat sich das kurzlebige ^{123}J sowohl zur Schilddrüsen-diagnostik als auch zur Isotopen-Nephrographie als sehr geeignet erwiesen.

^{123}J wurde erstmalig von MARQUEZ und PERLMAN 1950 im Zyklotron produziert⁸²⁾. ^{123}J zerfällt unter Elektroneneinfang mit einer Halbwertszeit von 13 Stunden zu ^{123}Te . Dies bedeutet, daß primär keine Korpuskularstrahlung emittiert wird. Das Gammaspektrum ist zwar mit 13 Linien auch relativ komplex, jedoch ist die Emissionswahrscheinlichkeit aller Linien auf diejenige mit einer Energielinie 159 keV so gering, daß sie sich bei der Untersuchung kaum störend bemerkbar machen. Die Hauptenergielinie liegt damit im Bereich der für Externmessungen optimalen Energie. Sie ist der des $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (140 keV) vergleichbar. Im Gefolge der Gammaemission kommt es zum Auftreten von Konversions- und Auger-Elektronen, die bei der Berechnung der Strahlenbelastung berücksichtigt werden müssen. Die Halbwertschicht in Wasser beträgt 4,7 cm, d.h., auch tiefer gelegene Organe, wie z.B. Leber oder Nieren, können mit diesem Isotop nach Markierung bestimmter organspezifischer Substanzen dargestellt werden.

Für die Herstellung von ^{123}J sind Beschleunigeranlagen erforderlich. Die verschiedenen Herstellungsverfahren unterscheiden sich durch unterschiedliche Ausbeuten und unterschiedlichen Reinheitsgrad. Der wichtigste Prozeß, der die höchsten Ausbeuten mit dem höchsten Reinheitsgrad liefert, ist der Spallationsprozeß. Unter Spallation versteht man Kernprozesse, bei denen zunächst die Potentialschwelle des Atomkerns durch sehr energiereiche Protonen überwunden wird. Es entsteht ein Zwischenkern, aus dem mehrere Nukleonen (in diesem Falle Neutronen) mit mäßiger Energie "abdampfen". Diese Neutronen können ohne Schwierigkeiten die Potentialschwelle des Kerns überwinden. Dieser Prozeß (p,n) läuft also nur bei hohen Energien ab, so daß aufwendige Beschleunigeranlagen benötigt werden, die Protonen mit einer Energie von mehr als 60 MeV liefern^{25,78)}.

Folgende Nuklearreaktion zur Herstellung von ^{123}J wird z.B. im "Eidgenössischen Institut für Reaktorforschung" in Würenlingen in der Schweiz verwendet:



Die Radionuklidreinheit am Ende der Herstellung beträgt 99,9 % mit einer Verunreinigung von höchstens 0,1 % ^{125}J .

Andere Herstellungsreaktionen sind auch mit einem Kompaktzyklotron realisierbar, das auch in der BRD in einigen Instituten und Kliniken installiert ist. Bei diesen Verfahren fällt jedoch bei einer deutlich geringeren Ausbeute ein relativ hoher Anteil an unerwünschten Begleitsubstanzen, nämlich andere Jodisotope, an, so daß aufgrund der längeren Halbwertszeit und der Strahlungseigenschaften der Verunreinigung die Strahlenbelastung in Abhängigkeit von der nach der Herstellung verstrichenen Zeit deutlich zunimmt.

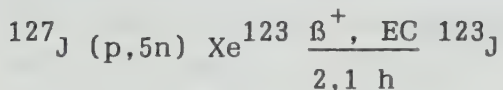
Da die Strahlenbelastung bei Applikation von ^{123}J deutlich geringer ist als bei ^{131}J , kann die Substanz in höheren Aktivitäten appliziert werden. Aufgrund der höheren Aktivitäten und der für die Gammakamera günstigeren physikalischen Eigenschaften des ^{123}J werden die einzelnen Phasen der Nierensequenz, insbesondere die Durchblutungsphase, wesentlich besser beurteilbar.

In der Konsequenz konnte man erwarten, daß eine drastische Reduzierung der Strahlenexposition des Patienten bei Ersatz von ^{131}J durch ^{123}J eintritt, andererseits die diagnostische Aussage durch die wesentlich höhere Impulsrate verbessert wird. Darüberhinaus erleichtert die kurze Halbwertszeit von ^{123}J von 13 Stunden Wiederholungsuntersuchungen in kürzeren Abständen und verringert die Gefahr bei möglichen Kontaminationen sowohl von Laboratorien als auch der Umwelt.

2.2. Radiochemie

Jod-123

Das Ausgangsprodukt zur Herstellung des ^{123}J bildet das stabile Nuklid ^{127}J , welches durch Einwirkung von hochenergetischen Protonen durch folgende Reaktion in ^{123}J überführt wird:



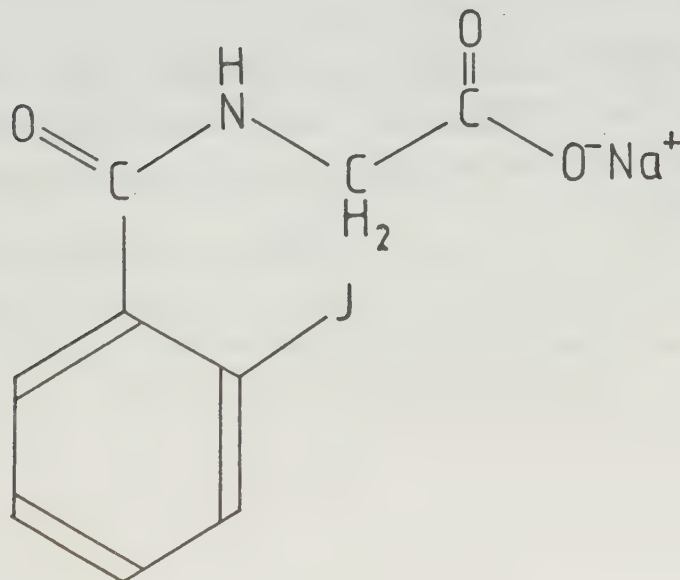
Da Xe^{123} gasförmig ist, läßt sich ^{123}J einfach vom Targetisotop ^{127}J trennen. Aus Xe^{123} bildet sich durch Positronenemission bzw. Elektroneneinfang ^{123}J . Dieser Prozeß läuft mit einer Halbwertszeit von 2,1 Stunden ab.

Die Markierung von OJH mit Radiojod erfolgt durch Austauschmarkierung. Methoden zur Austauschmarkierung beschreiben z.B. NORDYKE und TUBIS, MITTA, SCHEER und MAIER-BORST^{89,119,134}). Von den bisher gebräuchlichen Markierungen der OJH hat diejenige mit ^{131}J die größte Bedeutung erlangt. In jüngster Zeit hat sich das Interesse mehr der Markierung der OJH mit ^{123}J zugewandt.

Die Markierungsmethoden für die Einführung von Radiojod in organische Verbindungen sind sehr unterschiedlich und hängen von der Struktur der zu jodierenden Substanz ab.

Herstellung markierter Verbindungen

Überprüfen der chemischen Reinheit
Targetmaterialien
Einschlußmaterialien
Prozeßlösungen
Bestrahlung
Überprüfen der Radionuklidreinheit
Gammapektrometrie
Dosismessungen
Überprüfen der radiochemischen Reinheit
Dünnschichtchromatografie
Gel-Filtration
Hochdruckflüssigkeitschromatografie
Sterilitätskontrolle, Pyrogentests
Versand
Verpackung
Transport



Chemische Struktur von ortho-Jodhippursäure (OIH)

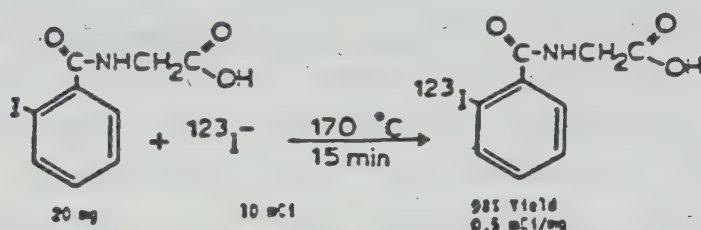
Bei der Etikettierung der OJH empfiehlt sich die Anwendung des Austauschverfahrens, das auf einem Austausch zwischen dem an der inaktiven OJH gebundenen ^{127}J gegen ein radioaktives Jodisotop beruht. Da man die OJH in wägbaren Mengen, das radioaktive NaJ jedoch fast trägerfrei einsetzt, werden hohe radiochemische Reaktionsausbeuten erzielt.

Beim Isotopenaustausch zur Herstellung von Jod-markierten Verbindungen geht man von den fertigen inaktiven Verbindungen aus und sucht solche Reaktionsbedingungen auf, bei denen die Jodatome an der zu markierenden Stelle nur locker gebunden sind und zeitweise dissoziieren können. Enthält das Reaktionsmedium radioaktive Jodatome in geeigneter chemischer Form, dann können diese an die freigewordenen Plätze treten. Isoliert man nun die ursprünglich eingesetzte Verbindung wieder, dann ist sie mit radioaktivem Jod markiert, wobei die spezifische Aktivität von den angewendeten Mengenverhältnissen abhängt.

Beispiele für jodhaltige Verbindungen, die einem Isotopenaustausch mit radioaktivem Jod^+ oder Jod^- -Ionen zugänglich sind, sind die Schilddrüsenhormone, o-Jodhippursäure und das Bengalrosa.

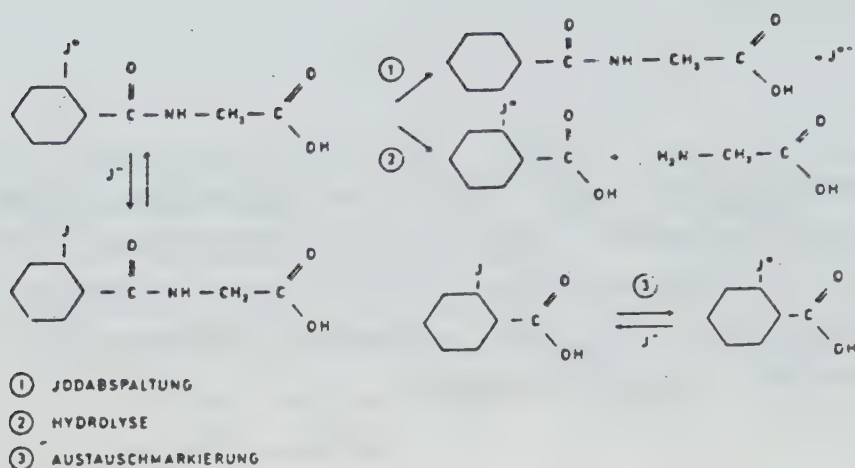
Die Geschwindigkeit der Gleichgewichtseinstellung hängt von der Reaktionstemperatur, der Art des Lösungsmittels und dem pH-Wert des Reaktionsmediums ab. Sie kann außerdem durch die Gegenwart von katalytisch wirkenden Substanzen oder durch UV-Einstrahlung beeinflußt werden.

DeNARDI et al 93)



Die Ursache für radiochemische Verunreinigung in frisch hergestellten markierten Präparaten kann einmal auf der Bildung von Nebenprodukten während der Umsetzung, zum anderen aber auch auf mangelnder Reinheit des inaktiven Ausgangsproduktes beruhen. So erklären GLENN und KIDWELL⁴⁴⁾ das Vorliegen radioaktiver o-Jodbenzoesäure in markierten o-Jodhippursäurepräparaten mit einer hydrolytischen Spaltung der Säureamidgruppe.

Aufgrund der Hydrolysebeständigkeit der OJH ist jedoch die Entstehung der radioaktiven o-Jodbenzoesäure durch die Markierung von inaktiver, als Verunreinigung in dem Ausgangsprodukt vorliegender o-Jodbenzoesäure wahrscheinlicher.



Stabilität und Reinheit von ^{131}J -o-JHS

Da die Austauschgeschwindigkeit der o-Jodbenzoesäure größer ist als die der OJH, kann bei einer nur unvollständig ablaufenden Austauschreaktion die Aktivität der o-Jodbenzoesäure höhere Werte erreichen als es dem molaren Verhältnis der beiden organischen Komponente entspricht. Deshalb muß vor der Markierung die o-Jodbenzoesäure aus dem inaktiven Ausgangsprodukt möglichst quantitativ entfernt werden²⁰⁾.

Die markierte OJH neigt während der Lagerung zur Abspaltung von ionogenem Radiojod, das - wie MESCHAN et al.⁸⁷⁾ nachgewiesen haben - die Ergebnisse bei der Bestimmung des renalen Plasmastromes stark beeinflußt. Relativ häufig läßt sich nach der Applikation von Substanzen, die mit Radiojod markiert sind, freies Jodid durch eine Radioaktivitätsspeicherung in der Schilddrüse feststellen. Mit großer

Wahrscheinlichkeit handelt es sich hierbei um die Einwirkung von mehrfach postulierten angeblich im Körper ubiquitär vorhandenen, fermentativ wirkenden Dejodasen^{5,104)}.

Die Zersetzung der Selbstbestrahlung wird als Autoradiolyse bezeichnet (BURBANK). Sie ist umso größer, je höher die spezifische Aktivität und der β -Strahlenanteil des Radionuklides sind. Hieraus ergibt sich für die Höhe der spezifischen Aktivität, je nach der Art der chemischen Verbindung, eine obere Grenze. Da die vorher genannten Faktoren mit der Zeit zu einer Verminderung der radiochemischen Reinheit führen, die unabhängig von der physikalischen Halbwertszeit ist, ergibt sich für die Verwendbarkeit einer markierten Verbindung eine zeitliche Grenze nach ihrer Herstellung. Diese Grenze wird als Verfallsdatum bezeichnet. Nach diesem Zeitpunkt darf eine Substanz nicht mehr zu diagnostischen Zwecken am Menschen benutzt werden.

Reinheitsprüfungen

Radiopharmaka werden heute in steigenden Mengen in der Nuklearmedizin eingesetzt und müssen vor ihrer Auslieferung eine Reihe von Kontrollen durchlaufen, wobei zunächst die chemische, die radionuklidische und die radiochemische Reinheit überprüft werden.

Bei injizierbaren Lösungen muß zusätzlich noch die Sterilität und die Pyrogenfreiheit kontrolliert werden.

Aufgrund der kurzen physikalischen Halbwertszeit und der damit verbundenen kurzen Lagerfähigkeit von ^{123}J -Hippuran ist ein Steriltest, der vom "Europäischen Arzneibuch" für Injektionen gefordert wird (Kaninchentest), nicht einzuhalten. Die Prüfung auf Pyrogene, bei denen es sich in erster Linie um Fieber erzeugende Verunreinigung durch Lipopolysaccharide aus Zellwänden von Mikroorganismen handelt, wird deshalb mittels Limulustest durchgeführt⁷⁶⁾. Dieser beruht darauf, daß bestimmte Eiweißkörper im Lysat durch pyrogene Substanzen zum Gerinnen gebracht werden. Anschließend wird die Zahl der koagulierten Teilchen durch eine Trübungsmessung bestimmt. Mit diesem Test können pyrogene Substanzen im Bereich von 0,05 - 0,4 µg/ml E. coli-Endotoxin mit einer Genauigkeit von ± 10 % nachgewiesen werden.

Die Eluationstechnik bedarf einer besonderen Sorgfalt, damit eine bakterielle Verunreinigung von vornherein vermieden wird. Eine radiochemische Verunreinigung kann das Verhalten des eigentlichen Radiopharmazeutikons aufgrund abweichenden biologischen Verhaltens auf zweierlei Weise beeinflussen:

1. Die Verunreinigung reichert sich in einem Organ an und wird langsamer ausgeschieden als das Radiopharmakon selbst, was zu einer unnötigen Strahlenexposition des Patienten beiträgt.
2. Die abweichende Verteilung im Organismus verschlechtert die Aussagen der diagnostischen Untersuchung, z.B. durch Erhöhung der Untergrundstrahlung.

Bei mit radioaktivem Jod markierten Radiopharmazeutika wie Jodhippuran, ist die biologische Halbwertszeit und die biologische Verteilung der radiochemischen Verunreinigung Jodid grundsätzlich verschieden. Die biologische Halbwertszeit von Jodhippuran ist sehr viel kürzer als die physikalische Halbwertszeit; nach einigen biologischen Halbwertszeiten von Jodhippuran steigt das Gewicht der radiochemischen Verunreinigung Jodid, weil sie langsamer ausgeschieden wird als Jodhippuran. In diesen Fällen muß mit einer Erhöhung der Untergrundstrahlung einerseits und einer unnötigen Strahlenexposition der Schilddrüse und anderer Organe gerechnet werden. Da es in vivo darüberhinaus noch zu Abspaltungsprozessen kommt, ist es wichtig, daß die Präparate schon in vitro möglichst frei von abgespaltenem Radiojod sind.

Bei ^{123}J -Hippuran werden wegen der kurzen Halbwertszeit des ^{123}J bei der chemischen Markierung keine vollständigen Umsätze erzielt. Die Markierungsausbeuten liegen zwischen 70 und 96 % ^{123}J). Moderne chemische Trennverfahren, wie die Hochdrucksäulenchromatographie, erlauben jedoch auch bei dem besonders kurzlebigen ^{123}J Reindarstellungen des entsprechenden Hippurans mit hoher radiochemischer Reinheit in angemessenen kurzen Zeiten¹⁰⁶⁾.

Für ^{125}J bzw. für ^{131}J und $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Radiopharmazeutika wird die Problematik der radionuklearen und radiochemischen Reinheit durch Pharmakopoe (nationale und internationale) geregelt. Sie legt Grenzwerte für die Reinheit eines Radiopharmakons bzw. für die radionuklearen und radiochemischen Verunreinigungen fest. Darüberhinaus enthält sie standardisierte Methoden für die Reinheitsprüfung.

Für ^{123}J -Radiopharmazeutika liegt eine solche Regelung nicht vor. Die radionukleare Reinheit kann bei diesem Radioisotop allerdings über die Wahl des Herstellungsverfahrens kontrolliert werden. Die radiochemische Reinheit von ^{123}J -Radiopharmazeutika kann mit Hilfe moderner chemischer Trennverfahren gesteuert werden. Trotz der kurzen physikalischen Halbwertszeit von ^{123}J ist es damit möglich, Präparationen mit hoher radiochemischer Reinheit herzustellen⁵⁹⁾.

2.3. Radiopharmazeutik

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik beschäftigt sich mit den Auseinandersetzungen zwischen Organismus und einverleibtem Pharmakon. Ein Pharmakon ist weder eine Energie liefernde, noch als Baustein für Körpergewebe verwendbare, aber im Organismus einen Effekt hervorrufende Substanz.

Nach DOST³³⁾ wird der Organismus als offenes System angesehen, das sich im Gleichgewichtszustand befindet, bzw. nach jeder Störung diesen Zustand wieder anstrebt.

Die Pharmakokinetik erhält ihre Informationen vorwiegend aus der Kreislaufflüssigkeit, aus dem Urin, deren Konzentrationsverläufe der mathematischen bzw. der pragmatischen Interpretation zugänglich sind.

Die Nuklearmedizin befaßt sich ebenfalls mit Konzentrationsverläufen, erlaubt jedoch auch kinetische Studien außerhalb des Blutes, Serums und Harns, z.B. bei der Funktionsszintigraphie.

Die Lokalisation im Organismus ist der für die Szintigraphie wichtigste Faktor im biologischen Verhalten eines Radiopharmakons. Ein Pharmakon durchläuft im Organismus 4 Phasen:

1. Resorption (Absorption)
2. Distribution (Verteilung)
3. Metabolismus
4. Exkretion

Absorption und Distribution kann man als Inkorporation und Metabolismus und Exkretion als Elimination zusammenfassen.

Die Absorption von Radiopharmaka erfolgt im Anschluß an eine perorale, intravenöse, intraarterielle oder subcutane Applikation bzw. nach Inhalation. Während dieser Phase ist die Lokalisation des Radiopharmakons abhängig von der Applikationsart: im Gastrointestinaltrakt mit anschließender Resorption im Blut, in den Lymphgefäßen oder intraalveolär. Die meisten Fremdsubstanzen werden vermutlich durch Diffusion resorbiert und unterliegen dabei nur physikalischen und nicht biologischen Gesetzen.

Im Stadium der Distribution hängt die Lokalisation des Radiopharmakons mit dessen Aufenthalt in den extrazellulären oder intrazellulären Flüssigkeiten zusammen. Die

Hauptfunktion der extrazellulären Flüssigkeit ist der Transport von Substanzen, der zunächst gewöhnlich auf dem Blutweg erfolgt. Er ist entscheidend abhängig von der Bindung an körpereigene Vehikel, z.B. an Albumin. Vehikel sind jene Substanzen, die "Transportgut", also auch Radiopharmaka, binden und unter bestimmten Bedingungen in einen extravasalen Verteilungsraum entlassen¹²⁾. Bei der extravasalen Verteilung findet sich eine Ausbreitung von den Stellen der höheren Konzentration zu denen mit geringerer Konzentration, die abhängig ist von einem Diffusionsgradienten, der Raumgröße, der Temperatur und dem Molekulargewicht. Die Diffusion erfolgt aufgrund eines Konzentrationsgradienten bzw. elektrischen Gradienten. Da keine Zelle weiter als 50 µm von der nächsten Kapillare entfernt ist, wird ein rascher Stoffaustausch zwischen Blut, interstitiellen Zwischenräumen und Zellen, garantiert.

Eigentlich handelt es sich bei der Radiopharmakokinetik um den zeitlichen Verlauf der Verteilung von radioaktiven Spurensubstanzen innerhalb eines Systems bzw. in dieses hinein oder aus diesem heraus. Einige Systeme lassen sich betrachten als zusammengesetzt aus einer begrenzten Zahl von Regionen oder Phasen, den sogenannten Verteilungsräumen (Kompartiments), die durch bestimmte Grenzen abgeteilt werden können und in jeder Region eine uniforme spezifische Radioaktivität aufweisen.

Die Grundprinzipien der Lokalisation von Radiopharmaka sind:

1. aktiver Transport
2. Phagozytose
3. Zellensequestrierung
4. Kapillarblockade
5. Austauschdiffusion
6. Verteilungssysteme
7. Metabolismus

Der aktive Transport basiert auf:

1. der Konzentration in Organen zum Einbau in eine körpereigene Substanz (z.B. Jodid);
2. der Elimination in chemisch unveränderter Form (z.B. Hippursäure mit Transport in nachgeschaltete Organsysteme, Blase, Gallenwege, Darm);
3. der Konzentration und einer metabolischen Reaktion in der speichernden Zelle mit konsekutiv verlängerter Ablagerung.

Wahrscheinlich spielt bei dem aktiven Transport die Träger-substanz eine Rolle, die als Vehikel für die Beförderung von Molekülen durch Membranen oder durch Grenzflächen dienen. Es werden beachtliche Konzentrationen erzielt: Radiojod wird in der Schilddrüse auf das 80fache des Plasmaspiegels und mehr konzentriert.

Allgemein werden mit Elimination, Metabolismus und Exkretion zusammengefaßt. Speziell wird jedoch unter Elimination auch die Entfernung eines Stoffes aus dem betrachteten Kompartiment verstanden; sie wird als pro Zeiteinheit eliminiierter Substanz mit angegeben und ist abhängig von der Konzentration.

Die Exkretion erfolgt in der Niere durch glomeruläre Filtration, bei der Hippursäure auch durch tubuläre Sekretion. Nicht selten findet auch tubuläre Rückresorption statt, da er erst bei erheblicher Beeinträchtigung der Nierenfunktion zu Ausfällen führt.

Die Elimination ist altersabhängig. Enzymatische Funktionen der Leberzellen reifen erst innerhalb einiger Lebensmonate zur vollen Leistung heran. Das gleiche gilt für die glomeruläre Filtration und die tubuläre Sekretion des Neugeborenen wegen der unvollständigen Reifung von Enzymen.

2.4. Biokinetik

Biologische Probleme besitzen in mehrfacher Hinsicht erheblichen Einfluß auf die absorbierte Dosis bei Inkorporation radioaktiver Stoffe. Gerade der Mangel an exakten biologischen Daten bringt bis heute die meisten Unsicherheiten in die Dosisberechnung. Selbstverständlich spielen anatomische Gegebenheiten eine besondere Rolle. Die absorbierte Dosis ist bei Selbstbestrahlung umgekehrt proportional zu Masse des bestrahlten Organs. Verteilt sich die Aktivität in einer kleineren Masse, so erhöht sich damit die Konzentration und dementsprechend die Strahlenexposition. Dies gilt für den Gesamtorganismus ebenso wie für die kritischen Organe. Für die Untersuchung von Kindern und Heranwachsenden ist dies von besonderer Bedeutung. Die zu verabreichende Aktivität muß gegenüber dem Erwachsenen proportional zum Körpergewicht bzw. zur Masse der kritischen Organe gesenkt werden, soll keine erhöhte Strahlenbelastung erzeugt werden.

Werte für die Organmassen werden allgemein bei der Berechnung der Strahlenbelastung dem "Standardman" entnommen (61,91). Es muß jedoch beachtet werden, daß im Gegensatz zum Gesamtkörper die Masse innerer Organe vor Beginn der szintigraphischen Untersuchung meist nicht bekannt ist. Weicht das Organgewicht von der Norm ab, so kommt es

zu entsprechenden Änderungen der Aktivitätskonzentrationen. Es sei nur daran erinnert, daß Organe wie die Schilddrüse, die Milz, aber auch die Leber, ihre Größe innerhalb kurzer Zeit erheblich verändern können. Andererseits kann das Speichervolumen wiederum kleiner sein, als das Gesamtvolumen eines Organs. Dies ist z.B. dann der Fall, wenn Teile des Organs pathologisch verändert und nicht mehr in der Lage sind, das angebotene Radiopharmakon zu speichern bzw. auszuscheiden, wie dies bei einer Ureterabgangsstenose oder einer Harnstauungsniere der Fall ist.

Die übrigen noch funktionstüchtigen Anteile des Organismus konzentrieren dann unter Umständen die Aktivität entsprechend stärker und werden so höher belastet. Für die Berechnung der Strahlenbelastung muß daher genaugenommen die sogenannte effektive Organmasse zugrundegelegt werden, die naturgemäß vor Beginn der Untersuchung noch weniger bekannt ist, als die Gesamtmasse des Organs. Sie kann evtl. mit Hilfe der Ultraschalluntersuchung oder der Szintigraphie selbst bestimmt werden.

Hippuran wie PAH eignen sich beide zur renalen Clearancebestimmung, da beide Substanzen im Körper weder produziert noch metabolisiert werden. Aufgrund ihres Verhaltens im Stoffwechsel läßt sich mit beiden Substanzen unter gewissen Einschränkungen auch der sogenannte effektive Nierenplasmastrom bestimmen^{21,86)}. Das Verhalten der beiden Substanzen

im Organismus differiert zwar in einigen Punkten, es ist jedoch ein identischer Ausscheidungsmechanismus anzunehmen. OJH verteilt sich als freie OJH im Plasma sowie im Extrazellulärraum.

Die Pharmakokinetik von Hippursäure in der Niere wird durch biochemische Prozesse unterhalten, welche die für den Transport erforderliche Energie bereitstellen. Der aktive Transport der Hippursäure geschieht dabei aus den peritubulären Kapillaren über die Basalmembrane in der Tubuluszelle und von dort ins Tubuluslumen gegen einen Konzentrationsgradienten mittels bestimmter Enzymsysteme oder spezieller Trägersubstanzen. An den Zellmembranen finden elektrische Reaktionen statt, die zur Regulation der Zellfunktion beitragen. Für das Verhältnis glomerulärer Filtration zur tubulären Sekretion ist die intravasale Bindung wichtig. SCHWARZ¹²¹⁾ gibt an, daß etwa 70 % der OJH im Plasma an Proteine gebunden werden bzw. in die Erythrozyten eindringen⁷¹⁾, während PAH nur zu 17 % gebunden wird⁸¹⁾. Andere Autoren geben auch geringere Werte an⁸⁰⁾.

Von verschiedenen Autoren^{43,72)} wurde darauf hingewiesen, daß die Säuglingsniere in ihrer funktionellen Kapazität nicht unbedingt mit der Erwachsenenniere zu vergleichen ist. Dies

wurde von BARNETT⁸⁾ eingeschränkt, der betont, daß diese Funktionsschwäche eigentlich gar nicht so groß sei, wie man früher glaubte, und daß bestimmte renale Funktionen, wie z.B. die Ansprechbarkeit der Niere auf das antidiuretische Hormon, durchaus mit Befunden bei Erwachsenen vergleichbar seien.

Die extrarenale Clearance von OJH ist minimal. Nach BLAUFOX¹⁷⁾ wird eine geringe Menge OJH biliär sezerniert, die in vernachlässigbar kleiner Menge enterohepatisch rückresorbiert wird. Der Anteil der glomerulären Filtration an der Gesamtclearance von OJH beträgt etwa 20 %¹⁴⁴⁾.

Die meisten Autoren^{16,23,108a,109)} geben im Vergleich zur PAH für OJH eine geringere renale Extraktionsrate an; im Mittel wird sie für OJH mit etwa 80 % angegeben. Diesem Umstand ist bei der Ermittlung des effektiven renalen Plasmastromes über Clearancebestimmungen mit OJH Rechnung zu tragen. Bei fast allen Autoren ergibt die Clearancebestimmung mit markierter OJH niedrigere Werte als die Clearancebestimmung mit PAH (BURBANK, BLAUFOX, MAILLOUX).

Die angegebenen Clearanceverhältnisse schwanken im Mittel zwischen 0,8 und 0,9. TAUXE¹³³⁾ macht hierfür die unterschiedliche Plasmaproteinbindung von OJH und PAH verantwortlich.

2.5. Berechnung der Strahlenbelastung

Die mittlere absorbierte Dosis in einem inneren Organ nach Inkorporation einer radioaktiven Substanz ergibt sich nach LOEVINGER und BERMAN⁷⁹⁾ zu:

$$\bar{D} (k \leftarrow h) = \frac{\tilde{A}_h}{n_k} \sum_i \Delta_i \phi_i (k \leftarrow h) \text{ (rd)}$$

$\bar{D} (k \leftarrow h)$ = mittlere absorbierte Dosis im Organ k ("target organ"), hervorgerufen durch Aktivität, die sich im Organ h ("source organ") befindet.

$\tilde{A}_h$ = kumulierte Aktivität

$$= \int_{T_1}^{T_2} A_h(t) dt \text{ (}\mu\text{Ci h)}$$

m_k = Masse des bestrahlten Organs (g)

Δ_i = Gleichgewichts-Dosiskonstante für eine bestimmte Strahlenart der Energie i (g rd/ $\mu\text{Ci h}$)

ϕ_i = sog. "absorbierter Bruchteil" ("absorbed fraction"). Er ist gleich demjenigen Anteil der Strahlenart der Energie i , der von der Aktivität im Organ h emittiert wird und der im bestrahlten Organ k absorbiert wird. Der absorbierte Bruchteil hängt von der Art der Strahlung, ihrer Energie, sowie Form und Lage (Abstand) der beiden Organe h und k ab.

Δ_i kann aus den Zerfallseigenschaften des betreffenden Radionuklides berechnet werden, und zwar ist

$$\Delta_i = 2,13 \, n_i \, \bar{E}_i \, (\text{g rd}/\mu\text{Ci h})$$

mit

n_i = mittlere Anzahl der Teilchen oder Photonen, die pro Zerfall emittiert werden

E_i = mittlere Energie des Teilchens oder des Photons (MeV)

Absorbierte Bruchteile für verschiedene Quellenorgane und eine Fülle von bestrahlten Organen wurden in Abhängigkeit von der Energie von SNYDER et al.^{127,128)} in Tabellenform veröffentlicht.

Diese $\emptyset$ -Werte gelten allerdings nur für Erwachsene. Bislang fehlt es an entsprechenden Tabellen für Kinder. Für Gammastrahlung mit einer Energie von mehr als 50 keV hat SNYDER¹²⁸⁾ eine Näherungsformel für den Fall der Selbstbestrahlung eines Organs, d.h. daß h und k zusammenfallen, entwickelt, die wie folgt lautet:

$$\emptyset \underset{\text{Kind}}{(h \leftarrow h)} = \emptyset \underset{\text{Erw}}{(h \leftarrow h)} \left[\frac{m_{\text{Kind}}}{m_{\text{Erw}}} \right]^{1/3}$$

Für den Fall, daß Quellen- und Targetorgan nicht zusammenfallen (k und h), besteht nach YAMAGUCHI¹⁵⁹⁾ die Möglichkeit, die absorbierten Bruchteile für Kinder aus denen für Erwachsene wie folgt zu berechnen:

$$\emptyset \underset{\text{Kind}}{(k \leftarrow h)} = \emptyset \underset{\text{Erw}}{(k \leftarrow h)} \frac{m_{\text{Kind}}}{m_{\text{Erw}}} \frac{X^2}{X'^2} \cdot e$$

$$\frac{\mu}{Q} (X - X') \frac{B_{\text{eff}}}{B_{\text{eff}}} \frac{\left[(\mu/Q) X' \right]}{\left[(\mu/Q) X \right]}$$

m_{Kind} = Masse des kindlichen Organs

X, X' = Abstände der Schwerpunkte von Quellen- und Targetorgan. Die Abstände können näherungsweise aus den Entfernungen beim Erwachsenen, multipliziert mit dem Verhältnis von Rumpflänge des Kindes zu derjenigen eines Standarderwachsenen errechnet werden

μ_Q = energieabhängiger linearer Massenschwächungskoeffizient

B_{eff} = energie- und entfernungsabhängiger build-up Faktor, die bei BERGER (13) tabelliert vorliegen.

Der Formalismus zur Berechnung der absorbierten Dosis läßt eine weitere Vereinfachung zu wenn man berücksichtigt, daß die Faktoren i , ϕ_i und m_k nur physikalische und anatomische Daten umfassen. Diese kann man in einer Größe zusammenfassen:

$$S(k \leftarrow h) = \frac{1}{m_k} \sum_i \Delta_i \phi_i (k \leftarrow h)$$

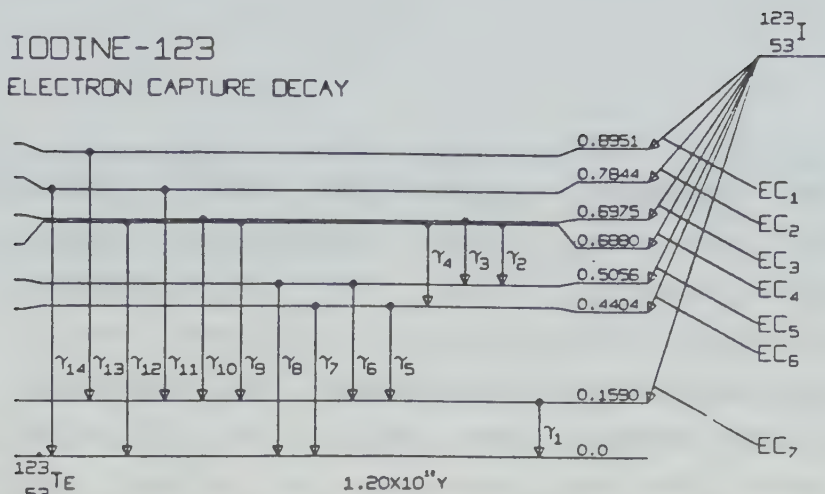
Sie wird "absorbierte Dosis pro Einheit der kumulierten Aktivität" genannt. SNYDER et al. haben S für eine große Anzahl von Radionukliden und eine Reihe von Quellen- und Targetorganen berechnet. Sie liegen für Erwachsene in Tabellenform vor. Da in der Regel eine ganze Anzahl von Quel-

lenorganen existieren, ergibt sich die Gesamtdosis in einem bestrahlten Organ zu:

$$\begin{aligned}\bar{D}(k) &= \sum_h \bar{D}(k \leftarrow h) \\ &= \sum_h \tilde{A}_h S(k \leftarrow h) \text{ (rd)}\end{aligned}$$

Strahlungseigenschaften des ^{123}J

^{123}J zerfällt mit einer Halbwertszeit von 13,0 Stunden durch Elektroneneinfach in ^{123}Te . Das Zerfallsschema ist relativ kompliziert, da der Übergang zu sieben verschiedenen Niveaus erfolgt, was eine Emission von nicht weniger als vierzehn Gammalinien zur Folge hat. Hierbei wird ein Teil der Zerfallsenergie auch direkt auf Konversionselektronen übertragen. Als Folge der in der Elektronenhülle entstehenden Lücken kommt es darüberhinaus zur Emission von charakteristischer Röntgenstrahlung und von AUGER-Elektronen.



••INPUT DATA••

53 IODINE 123 HALF LIFE = 13.0 HOURS

DECAY MODE- ELECTRON CAPTURE

TRANSITION	MEAN NUMBER/ DISINTE- GRATION	TRAN- SITION ENERGY (MEV)	OTHER NUCLEAR DATA
ELECT CAPT 1	0.0003	0.3000	ALLOWED
ELECT CAPT 2	0.0011	0.4200	ALLOWED
ELECT CAPT 3	0.0030	0.5000	ALLOWED
ELECT CAPT 4	0.0118	0.5100	ALLOWED
ELECT CAPT 5	0.0031	0.6900	ALLOWED
ELECT CAPT 6	0.0035	0.7600	ALLOWED
ELECT CAPT 7	0.9772	1.0400	ALLOWED
GAMMA 1	0.9932	0.1591	M1, AK(I) = 0.160 AL(I) = 0.0208
GAMMA 2	0.0002	0.1837	M1, AK(I) = 0.108 AL(I) = 0.0140
GAMMA 3	0.0002	0.1927	M1, AK(I) = 0.0954 AL(I) = 0.0123
GAMMA 4	0.0007	0.2483	M1, AK(I) = 0.0485 AL(I) = 0.00625
GAMMA 5	0.0006	0.2810	M1, AK(I) = 0.0351 AL(I) = 0.00451
GAMMA 6	0.0010	0.3466	M1, AK(I) = 0.0204 AL(I) = 0.00262
GAMMA 7	0.0035	0.4404	M1, AK(I) = 0.0111 AL(I) = 0.00142
GAMMA 8	0.0026	0.5056	E2, AK(I) = 0.00674 AL(I) = 0.000954
GAMMA 9	0.0106	0.5290	M1, AK(I) = 0.00710 AL(I) = 0.000908
GAMMA 10	0.0027	0.5385	M1, AK(I) = 0.00680 AL(I) = 0.000870
GAMMA 11	0.0006	0.6249	M1, AK(I) = 0.00474 AL(I) = 0.000607
GAMMA 12	0.0002	0.6877	E2, AK(I) = 0.00299 AL(I) = 0.000402
GAMMA 13	0.0003	0.7361	M1, AK(I) = 0.00322 AL(I) = 0.000412

••INPUT DATA••

53 IODINE 123 (CONTINUED)

TRANSITION	MEAN NUMBER/ DISINTE- GRATION	TRAN- SITION ENERGY (MEV)	OTHER NUCLEAR DATA
GAMMA 14	0.0004	0.7844	M1, AK(I) = 0.00277 AL(I) = 0.000355

REF.- RAGAZINI, R.C. ET AL, NUCL. PHYS. A115,
611 (1968).
SPEJWSKI, E.M. ET AL, NUCL. PHYS. A146, 182
(1970).
MUPF, M.B. ET AL, INT. J. APPL. RAD. AND
ISOTOPES 19, 345 (1968).

••OUTPUT DATA••

53 IODINE 123 HALF LIFE = 13.0 HOURS

DECAY MODE- ELECTRON CAPTURE

RADIATION	MEAN NUMBER/ DISINTE- GRATION n _i	MEAN ENERGY/ PAR- TICLE E _i (MeV)	EQUI- LIBRIUM DOSE CONSTANT Δ _i (g-rad/ μCi-h)
GAMMA 1	0.8356	0.1591	0.2831
K INT COM ELECT	0.1343	0.1272	0.0364
L INT COM ELECT	0.0174	0.1545	0.0057
M INT COM ELECT	0.0058	0.1582	0.0019
GAMMA 2	0.0002	0.1837	0.0000
GAMMA 3	0.0002	0.1927	0.0001
GAMMA 4	0.0006	0.2483	0.0003
GAMMA 5	0.0006	0.2810	0.0003
GAMMA 6	0.0010	0.3466	0.0007
GAMMA 7	0.0034	0.4404	0.0032
GAMMA 8	0.0026	0.5056	0.0028
GAMMA 9	0.0105	0.5290	0.0118
GAMMA 10	0.0026	0.5385	0.0030
GAMMA 11	0.0006	0.6249	0.0009
GAMMA 12	0.0002	0.6877	0.0003
GAMMA 13	0.0002	0.7361	0.0004
GAMMA 14	0.0004	0.7844	0.0007
K ALPHA-1 X-RAY	0.4715	0.0274	0.0275
K ALPHA-2 X-RAY	0.2419	0.0272	0.0140
K BETA-1 X-RAY	0.1273	0.0309	0.0084
K BETA-2 X-RAY	0.0264	0.0318	0.0017
L X-RAYS	0.1332	0.0037	0.0010
KLL AUGER ELECT	0.0877	0.0226	0.0042
KLX AUGER ELECT	0.0370	0.0264	0.0020
KXY AUGER ELECT	0.0059	0.0301	0.0003
LMM AUGER ELECT	0.0242	0.0029	0.0057
MXV AUGER ELECT	2.1864	0.0008	0.0038

Aus den bei DILLMANN und VON DER LAGE²⁸⁾ publizierten Zerfallsdaten kann Δ_i für die verschiedenen Strahlenarten und -energien bestimmt werden. Bei Partikelstrahlung und elektromagnetischen Wellenstrahlungen innerhalb von 11 keV Energie, die bereits auf einer Weglänge von weniger als 1 cm völlig absorbiert werden, nimmt man an, daß der absorbierte Bruchteil gleich Eins ist, wenn sich die Aktivität innerhalb des bestrahlten Organs befindet ($k = h$), dagegen gleich Null ist, wenn Quellen- und Targetorgan nicht zusammenfallen, d.h. es ist

$$\emptyset_{np} (k \leftarrow h) = 1, \emptyset_{np} (k \leftarrow h) = 0$$

Für ^{123}J ergibt sich die zugehörige Gleichgewichts-Dosiskonstante für Partikelstrahlung (nicht-penetrierende Strahlung) zu:

$$\Delta_{np} = 0,0600 \text{ (g rd/}\mu\text{Ci h)}$$

Für die Dosiskonstanten für Gammastrahlung muß man die Werte für Klassen von Energien zusammenfassen, für die $\emptyset$ -Werte tabelliert vorliegen. Man erhält damit durch entsprechende Zusammenfassung folgende Werte:

$$\begin{aligned} 30 \text{ keV } \Delta_1 &= 0,0516 \text{ (g rd/}\mu\text{Ci h)} \\ 200 \text{ keV } \Delta_2 &= 0,2838 \text{ (g rd/}\mu\text{Ci h)} \\ 500 \text{ keV } \Delta_3 &= 0,0231 \text{ (g rd/}\mu\text{Ci h)} \end{aligned}$$

Zur Berechnung der Strahlenbelastung wird außerdem die kumulierte Aktivität A benötigt. Sie ist gleich dem Zeitintegral über den Aktivitätsverlauf im Quellenorgan:

$$\tilde{A}_h = \int_0^{\infty} A_h(t) dt$$

Im allgemeinen läßt sich der Aktivitätsverlauf in den verschiedenen Anteilen des Organismus als Summe von Exponentialfunktionen mit negativen Exponenten darstellen:

$$A_h(t) = \sum_i A_{hi} e^{-k_i t}$$

Für die Speicherung in den Nieren kann man mit genügender Genauigkeit im Normalfall davon ausgehen, daß 55 % der Aktivität mit einer Halbwertszeit von 3,5 Min., die restlichen 45 % mit einer solchen von 52 Min. eliminiert werden¹³⁷⁾:

$$A_h(t) = A_o (0,55 e^{-0,693 t/3,5} + 0,45 e^{-0,693 t/52})$$

Für den Verlauf im Gesamtorganismus kann man nach HINE⁵⁴⁾ annehmen, daß im Regelfall 68 % der Aktivität mit einer Halbwertszeit von 2 Min., 20 % mit einer solchen von 20 Min., 10 % mit einer von 50 Min. und 2 % mit einer Halbwertszeit von 12 Stunden eliminiert werden. Etwas schwieriger ist es, eine Aussage über die Verweildauer der Aktivität in der Blase zu machen, da hier individuelle Faktoren eingehen. HENK et al.⁴⁹⁾ nahmen für ihre Berechnungen an, daß die gesamte Aktivität nach Applikation von radioaktiv-markiertem Hippuran im Mittel 3 Stunden in der Blase vorhanden ist. Diese Annahme wurde auch für unsere Berechnungen zugrundegelegt.

3. Experimenteller Teil

3.1. Methodik

Im Zeitalter der Sonographie und Computertomographie hat sich der Schwerpunkt der nuklearmedizinischen Nierendiagnostik auf die qualitative und insbesondere quantitative Funktionsdiagnostik verlagert. Die großen Vorteile der nuklearmedizinischen Verfahren liegen in der geringen Belastung für den Patienten, da es sich ausnahmslos um nichtinvasive Untersuchungstechniken handelt; hinzu kommen eine vergleichsweise geringe Strahlenbelastung und fehlendes Kontrastmittelrisiko. Im Vordergrund des Interesses steht seit Jahren die Erfassung der seitengetreunnten Hippuranclearance, welche nach HOHENFELLNER⁶⁰⁾ für den Urologen einen unverzichtbaren Bestandteil der Operationsplanung darstellt.

Neben dem die Röntgendiagnostik ergänzenden Informationswert nuklearmedizinisch-nephrologischer Untersuchungstechniken kommt diesen Methoden in der Verlaufsbeobachtung nephrologischer wie urologischer Krankheiten eine besondere Bedeutung zu. Mit ihrer Hilfe wird es möglich, einzelne Krankheitsabläufe zu verfolgen, ohne sofortige Inanspruchnahme der mit höherer Strahlenbelastung einhergehenden Röntgenuntersuchung.

Die Isotopenmethoden sind auch pharmakodynamisch ungefährlich und können selbst bei Präuramien durchgeführt werden⁸⁰⁾. Aus diesem Grunde finden Clearancemessungen mit Isotopen-markierten Testsubstanzen sowie Nephrographie und Szintigraphie zunehmend Anwendung in der Pädiatrie. Dennoch ist man bei Kindern, im Vergleich zu Erwachsenen, zurückhaltender in der Indikationsstellung. Klinisch entscheidend ist, daß durch die seitengetrennte Clearancebestimmung das therapeutische Vorgehen bei verschiedenen urologischen Erkrankungen maßgeblich beeinflußt wird. Unverzichtbar sind die Verfahren der Nuklearmedizin, wenn es um die Beurteilung der quantitativen Leistung der Gegenniere bei einseitigen Nephropathien geht, insbesondere vor geplanten urologischen Eingriffen⁶⁰⁾.

In der Diagnostik der mittelschnellen (Sekretions- und Abflußverhalten) und der schnellen Funktionsabläufe (Nierenperfusion und deren Seitendifferenz) sind Verfahren der Nuklearmedizin ebenso konkurrenzlos wie in der quantitativen Beurteilung der Nierenfunktion der operierten und nichtoperierten Niere nach verschiedenen urologischen Eingriffen.

1. Nachweis funktionstüchtiger Zweitniere vor Nephrektomie. Bei unklarem Ausscheidungsurogramm mit fehlender Kontrastmittelausscheidung oder Darmgasüberlagerung

2. Aplasie oder Dysplasie des proximalen und distalen Harntraktes; rezidivierende Pyurien
3. Nierendystopie
4. Reflux
5. Verlaufskontrolle nach kinderchirurgischen Eingriffen
6. Hypertonie (Nierenarterienstenose)
7. Nierentransplantation (Verlauf)

Pädiatrische Notfalldiagnostik:

1. Oligo-Anurie
Differentialdiagnose: Nierenaplasie, -dysplasie;
Schocknieren nach Asphyxie, akuter Ureterverschluss
2. Hämaturie
Nierenkontusion, -ruptur, -tumor, Nierenarterienembolie,
Nierenvenenthrombose

Patientengut und Durchführung der Untersuchungen

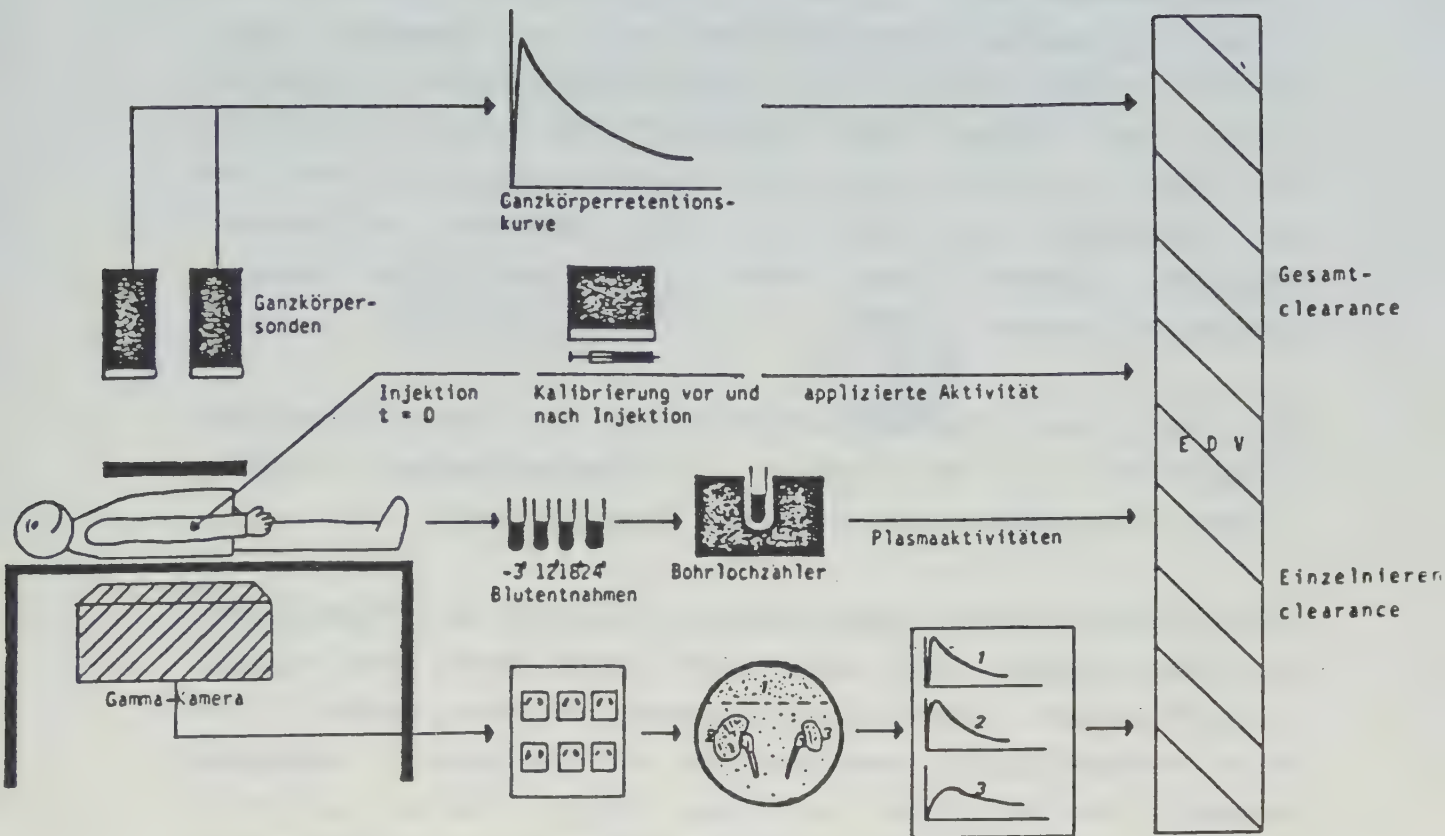
Bei 12 Kindern, vom Säuglingsalter bis 12 Jahren, mit einem breiten Spektrum nephrourologischer Erkrankungen, wurden Clearancebestimmungen durchgeführt. Unsere Untersuchungen stützen sich auf 8 Kinder.

Das von uns verwendete ^{123}J -Hippuran (Eidgen. Institut für Reaktorforschung, Isotopenproduktion, CH-5303 Würenlingen) ist nach Angaben der Firma atoxisch, licht- und wärmestabil bei Lagerung unter Zimmerbedingungen, unterliegt praktisch kaum einer Radiolyse; bei in vivo und in vitro Messungen wird der Anteil freien ^{123}J -Jodids mit höchstens 0,1 % nach chemischer Herstellung angegeben. Durch die hohe spezifische Aktivität des ^{123}J -Hippurans mit sehr geringem Jodanteil ist die Substanz auch beim Vorliegen von Jodallergie verwendbar.

Zur Durchführung der Untersuchung wird der Patient flach auf einem Untersuchungstisch gelagert, was auch die Diagnostik bei sedierten Kindern zuläßt.

Die Altersgruppe der Säuglinge und Kinder bis etwa 6 Jahre stellt wegen ihrer stark schwankenden Körpergröße hohe Anforderungen an die strenge Lagerung zur Wahrung einer konstanten Meßgeometrie.

Zur Bestimmung der Gesamtclearance diente eine unter dem Patienten positionierte Gammakamera mit angeschlossenem Datenverarbeitungssystem.



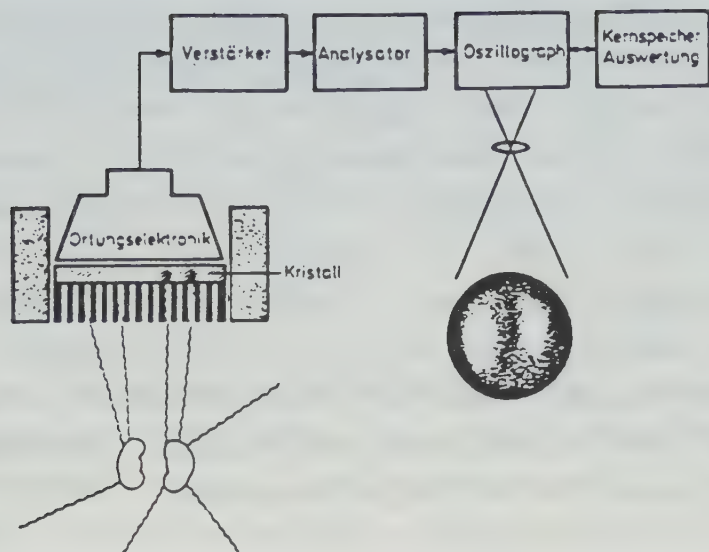
Untersuchungsanordnung zur Bestimmung der Nierenclearance nach der OBERHAUSEN-Methode

Es wurde ein Picker Dyna Kamera 4-System verwendet und als Datensystem Kandi DS 1100 der Krupp Atlas Elektronik.

Gamma-Kameras sind Geräte mit feststehendem Detektor, bei denen gleichzeitig Gammastrahlen aus dem gesamten Raumbereich erfaßt werden, von dem ein Szintigramm angefertigt wird. Daher haben diese Detektoren einen großen Durchmesser (bis zu 55 cm), und die Elektronik dieser Systeme ist so beschaffen, daß nicht nur die Absorption von Gammastrahlen, sondern auch deren Absorptionsort im Detektor registriert werden.

Bei der nach ihrem Konstrukteur H. O. Anger benannten Anger-Kamera ist der Detektor ein scheibenförmiger NaJ-(Tl)-Kristall (Durchmesser bis zu 55 cm, Dicke 1,2 cm).

Ein derartiges System kann man zur Abbildung der Verteilungen von Radionukliden verwenden, wenn durch einen, dem Kristall vorgeschalteten Parallellochkollimator bewirkt wird, daß nur achsenparallele Gammastrahlen in den Kristall einfallen können. Die Güte der Abbildung hängt, ähnlich wie beim Scanner, weitgehend von den Eigenschaften des Kollimators ab. Je nach angestrebter Auflösung des Szintigramms und Energie des verwendeten Radionuklids werden verschiedene Kollimatoren mit unterschiedlichem Durchmesser der Bohrungen und unterschiedlicher Stegdicke verwendet.



Schematischer Aufbau der Angerkamera

Die seitengetrennte Clearanceuntersuchung erfolgte mit anschließender Refluxbestimmung. Es kam ein Parallellochkollimator zur Anwendung. Nach Registrierung des sogenannten "Nulleffektes" wird nach Registrierung der gleichbleibenden Grundaktivität (die von der Messung subtrahiert werden muß), das ^{123}J -Hippuran (aufgelöst mit der physiologischen NACL-Lösung ad 2 ml) rasch i.v. injiziert und sofort danach die Aktivitätsmessung begonnen. Nach i.v. Injektion der kalibrierten Aktivität von ca. 30 μCi ^{123}J -Hippuran pro kg Körpergewicht wurden Bilder mit einer zeitlichen Auflösung von 5 Sek. auf der Magnetplatte des Rechners gespeichert. Die Untersuchung dauert in der Regel 30 Minuten.

Über eine separate Kanüle wurden Blutproben nach 14 und 16 Minuten entnommen zur Bestimmung der Aktivitätskonzentration (C_p). Über zwei Blutentnahmen zu verschiedenen Zeiten, 14 bis 16 Min. p.i., wird die Plasmaaktivität in $\mu\text{Ci/ml}$ im Vergleich zum Standard gemessen.

Bei den Kindern wurden 4 bzw. 24 Stunden nach der Clearanceuntersuchung Bestimmungen der Restaktivität im Ganzkörperzähler vorgenommen; die von ^{123}J -Jodhippuran verbliebene Restaktivität lag nach 24 Stunden, bis auf einen Extremfall, nur noch gering über dem normalen "Nulleffekt".

In Verbindung mit der gemessenen Steigung ($\frac{dm}{dt}$) der sogenannten Ganzkörper-Retentionskurve bestimmte der Rechner die Gesamtclearance nach der Formel

$$Cl = \frac{\frac{dm}{dt}}{C_p}$$

Die von der Gammakamera registrierten Daten wurden elektronisch gespeichert (120 Bilder pro Minute Untersuchungszeit) und anschließend daran Zeitaktivitätskurven von beiden Nieren und einer pararenalen Background-Region in der ROI-Technik abgeleitet (ROI = "Region of Interest"). Mit Hilfe eines Lichtgriffels werden unter Sicht am Rechnerschirm interessierende Areale (ROI) markiert, aus denen der Rechner Zeitaktivitätskurven erstellt.

Beim Kleinkind liegen diese Verhältnisse günstig, da die Gammakamera fast den gesamten Organismus abbildet⁹⁵⁾. Der Nachteil der OBERHAUSEN-Methode (zu große Seitentrennung), Detektoren müssen vor der Untersuchung der Niere exakt positioniert werden, was bei Kindern auf Probleme stößt, kann somit vermieden werden.

Der Vorteil in der Verwendung von ^{123}J als Radiotracer liegt in seiner günstigen physikalischen Eigenschaft als reiner Gammastrahler mit einer Energie von 159 keV und einer Halbwertszeit von $T_{1/2} = 13$ Stunden. Es kann, im Gegensatz zu ^{131}J -Jodhippuran, mit einer höheren Aktivität appliziert werden, ohne die Strahlenbelastung zu erhöhen.

In Verbindung mit der größeren photoelektrischen Effizienz der niederenergetischen Gammastrahlung ergeben sich für ^{123}J gegenüber ^{131}J 10-20fach höhere Impulsausbeuten; das bedeutet sequenzsintigraphisch eine wesentlich bessere Detailerkennbarkeit sowie eine bessere Zählratenstatistik und damit eine genauere Bestimmung der seitengetrennten und regionalen Clearance.

In Zusammenarbeit mit der hiesigen urologischen Universitätsklinik Mainz, und der nuklearmedizinischen Abteilung des Institutes für klinische Strahlenkunde (Leiter Prof. Hahn), wurden an insgesamt 12 Patienten Messungen mit seitengetrennter Bestimmung der ^{123}J -Hippuranclearance im Ganzkörperzähler unter konstantem Plasmaspiegel vorgenommen. Alle Werte wurden auf eine Bezugsgröße von $1,7 \text{ m}^2$ Körperoberfläche korreliert. Es konnten 8 Patienten ausgewertet werden. Für die restlichen Patienten konnte der 24 Stundenwert aus organisatorischen Gründen nicht bestimmt werden.

Die klinischen Diagnosen der untersuchten Patienten waren in der Regel bereits vor der nuklearmedizinischen Funktionsdiagnostik anhand von röntgenologischen, sonographischen oder zystoskopischen Untersuchungen bekannt.

3.2. Ergebnisse

Die hier durchgeführten Externmessungen bei Kindern mit Abflußstörungen haben gezeigt, daß der Aktivitätsverlauf in den Nieren im Extremfall so verlaufen kann, daß 89 % der Aktivität mit einer Halbwertszeit von 2 Stunden, der Rest mit einer solchen von 11 Stunden eliminiert wird.

Die Strahlenbelastung wurde daher zum Vergleich für diesen Extremfall berechnet, wobei die Ganzkörperclearance unverändert angesetzt wurde, was sicher unzutreffend ist. Der Hauptanteil der Ganzkörperbelastung rührt jedoch von der Aktivität in der Niere und Blase her. Die Ergebnisse für Neugeborene sind in der Tabelle S. 65 gegenübergestellt. Sie sind für die Untersuchung von Kindern Maximalwerte, da mit zunehmendem Alter die Strahlenbelastung in jedem Fall zurückgeht.

Mit den geschilderten Annahmen für den Aktivitätsverlauf wurde zunächst die Strahlenbelastung des Erwachsenen nach Applikation von ^{131}J - bzw. ^{123}J -Hippuran berechnet.

Tab.
Strahlenbelastung durch radiojod-markiertes Hippuran beim
Erwachsenen
(mrd/ μ Ci)

	131 _J	123 _J
Niere	0,93	0,21
Ganzkörper	0,03	0,01
Blasenwand	3,6	0,84
Ovar	0,07	0,03
Testes	0,05	0,02
Uterus	0,14	0,07
Schilddrüse (1 % Speicherung)	59	0,75

Tab.
Strahlenbelastung durch radiojod-markiertes Hippuran beim
Neugeborenen
(mrd/ μ Ci)

	Normale Ausscheidung		Verzögerte Ausscheidung (Extremfall)
	131 _J	123 _J	123 _J
Niere	9,5	1,1	21,6
Ganzkörper	0,33	0,15	1,5
Blasenwand		4,8	38,4
Ovar	2,4	1,7	13,6
Testes	2,4	1,2	9,6
Schilddrüse (1 % Speicherung)	236	2,4	2,4

(112)

Bei diesen Berechnungen konnten die bei SNYDER et al. publizierten S-Werte benutzt werden. Wie man sieht, ergibt sich bei Verwendung von ^{123}J gegenüber ^{131}J nur eine Reduktion um den Faktor 2-4. Dies ist in der relativ kurzen Verweildauer des Radiopharmakons im Organismus begründet. Nur bei der Schilddrüse ergibt sich wegen der großen effektiven Halbwertszeit bei ^{131}J (etwa 7,8 d) für dieses Radionuklid gegenüber dem ^{123}J eine über 75fache Dosis.

Bei Kindern liegen Berechnungen der Strahlenbelastung nach Applikation von ^{131}J -Hippuran bei normaler Ausscheidung von verschiedenen Autoren vor⁶⁶⁾. Die Schilddrüsenbelastung bei 1 % Speicherung läßt sich leicht berechnen, da hier im wesentlichen die β -Komponente des ^{131}J zum Tragen kommt. Für ^{123}J -Hippuran wurden zunächst für den Aktivitätsverlauf im Normalfall mit Hilfe der oben angegebenen Verfahren die $\emptyset$ -Werte berechnet und dann eine Kalkulation der Strahlenbelastung eines Neugeborenen für Niere, Ganzkörper, Blasenwand, Ovar, Testes und Schilddrüse vorgenommen. Die Strahlenbelastung der Niere wird in diesem Fall gegenüber der Verwendung von ^{131}J um den Faktor 8-9, die des Ganzkörpers und der Gonaden um den Faktor 2 erreicht. Bei der Schilddrüse beträgt die Reduktion fast das 100fache.

3.3. Strahlenexposition

Die Strahlenexposition nach Inkorporation radioaktiver Substanzen läßt sich nicht direkt durch Messung bestimmen, da man dem Patienten keine entsprechenden Strahlungsdetektoren implantieren kann. Ebenso helfen Messungen in einem Phantom kaum weiter, da man hier das biokinetische Verhalten nicht simulieren kann. Man ist daher grundsätzlich auf die Berechnung der Strahlenbelastung angewiesen. Für diesen Zweck ist die Entwicklung eines physikalisch-mathematischen Modells erforderlich, mit dessen Hilfe die Berechnung erfolgen kann.

Methoden zur Dosisberechnung nach Inkorporation radioaktiver Stoffe wurden bereits vor 35 Jahren veröffentlicht und später auch weiterentwickelt. Sie waren jedoch relativ ungenau, zumindestens, was den Anteil der Exposition durch Gammastrahlung betrifft, da dieser auf Verfahren zur Berechnung der Belastung durch Gammastrahlung des Radiums basierte, was bei anderen Gammaenergien zu erheblichen Fehlern führte. Erst in den letzten 10 Jahren haben die umfangreichen Aktivitäten des MIRD-Komitees (Medical Internal Radiation Dose Committee) der Society of Nuclear Medicine dazu geführt, daß die Berechnung der Strahlenexposition durch inkorporierte radioaktive Stoffe auf eine sichere Grundlage gestellt werden konnte.

Das von LOEVINGER und BERMAN entwickelte Konzept der "absorbierten Bruchteile" erlaubt eine relativ genaue Berechnung der durch inkorporierte Radionuklide erzeugten Energiedosis in den verschiedenen Anteilen des Organismus.

Diese Energiedosis hängt ab von:

1. den physikalischen Eigenschaften des applizierten Radionuklids
2. den radiochemischen und radiopharmakologischen Eigenschaften des benutzten Radiopharmakons
- 3, dem biokinetischen Verhalten des Radiopharmakons
4. anatomischen Gegebenheiten

Zu den physikalischen Eigenschaften des Radionuklides gehören:

Zerfallsenergie (in MeV)

Emissionswahrscheinlichkeiten für verschiedene Anteile der Strahlung

Halbwertszeit des Zerfallprozesses

Diese, für die Bestimmung der Dosis erforderlichen Daten können aus den Zerfallsschemata der Radionuklide entnommen werden. Für die in der Nuklearmedizin üblicherweise verwendeten Radionuklide sind diese Zerfallsschemata von

DILLMAN publiziert worden. Selbstverständlich ist die Strahlenexposition proportional zur Menge (Aktivität) des applizierten radioaktiven Nuklids, die entsprechend genau bekannt sein muß (Angabe meist in μCi).

Die potentiellen Gefahren einer Strahlenexposition bei nuklearmedizinischen in vivo Verfahren müssen, ähnlich wie bei der Anwendung von Röntgenstrahlen, gegen den Nutzen abgewägt werden. Strahlenwirkungen beruhen auf molekularbiologischen Veränderungen durch Energieübertragung. Sie sind über weite Bereiche der absorbierten Energie proportional, aber damit nicht unbedingt der eingestrahlten Dosis. Deshalb zielt die neue Dosimetrie auf die Bestimmung der absorbierten Dosis ab. Ihre Einheit ist die Radiation Absorbt Dose (rd):

Ein rd entspricht einem Energietransfer von 100 erg pro Gramm Gewebe.

Das Ausmaß der Strahlenexposition bei nuklearmedizinischen Verfahren wird bestimmt vom verabreichten Radionuklid, der Art und der Energie der Strahlung, dem Verteilungsmuster des Radiopharmakons sowie von der Einwirkungsdauer der Strahlung (effektive Halbwertszeit). Der Zeitraum, in dem

eine bestimmte Strahlendosis absorbiert wird, ist nach der Applikation von Radiopharmaka meist wesentlich größer als bei der Anwendung von Röntgenstrahlen. Hierdurch wird die mögliche Strahlenwirkung herabgesetzt. Diese Tatsache wird beim Vergleich von nuklearmedizinischen und röntgenologischen Strahlenexpositionen selten berücksichtigt.

In der nuklearmedizinischen Dosimetrie unterscheidet man in erster Linie die Ganzkörper- und die Gonadenexposition. Zusätzlich wird häufig noch die Exposition des kritischen Organs angegeben, d.h. des Organs, bei dem unter den gegebenen Bedingungen das Verhältnis von absorbierter Dosis und Strahlenwirkung am ungünstigsten ist. Dieses ist nicht immer das Organ, dem die Untersuchung gilt.

Eine hohe Strahlensensibilität weisen z.B. vesikales Gewebe, Gonaden und lymphatisches Gewebe auf, während sie für endokrine Drüsen und Muskelgewebe relativ gering ist.

Das Ausmaß der Strahlenexposition in der Nuklearmedizin sollte unter zwei Aspekten beurteilt werden:

1. einer sorgfältigen Abschätzung der absorbierten Strahlendosis,
2. einer Risikoabschätzung

Dank der intensiven Arbeit verschiedener Gruppen, vor allem das Medical Internal Radiation Dose Committee der Society of Nuclear Medicine, erfolgten ausführliche Berechnungen der Strahlenexposition bei der Anwendung nuklearmedizinischer Methoden nach einheitlichen Gesichtspunkten. Die Hauptsicherheit hierbei ist durch die Schwankungsbreite der biologischen Daten bedingt.

Verteilungsmuster und Kinetik eines Radiopharmakons und ihre Beeinflussung durch pathologische Zustände, Medikamente und diätetische Faktoren sowie Alter und Geschlecht, bedingen im Einzelfall eine zum Teil erhebliche Variabilität. Bei Nierenuntersuchungen wird z.B. durch postrenale Abflußbehinderung die Exposition des Beckenbereiches, z.B. Gonaden bei Frauen, gesteigert. Daraus geht hervor, daß Expositionsberechnungen einen mittleren Bereich erfassen, der im Einzelfall über- oder unterschritten werden kann.

Die in der Anfangsära von pädiatrischer Seite geforderte absolute Vermeidung der Anwendung offener radioaktiver Stoffe bei Kindern, ist nach Einführung der kurzlebigen Radionuklide dem Vorliegen von Expositionsberechnungen und dem Nachweis, daß der Nutzen einzelner Verfahren wesentlich größer ist als ihr Risiko, nicht mehr haltbar. Ihr Einsatz bedarf jedoch im Hinblick auf die höhere Strahlen-

sensibilität des kindlichen Organismus einer strengen Indikationsstellung (67. Tagung der Gesellschaft für Kinderheilkunde in Saarbrücken 1969). Obwohl der Umgang mit radioaktiven Stoffen in der Bundesrepublik Deutschland vom Gesetzgeber genau geregelt ist, fehlen bisher gesetzliche Richtlinien für die Prüfung von Radiopharmaka⁵⁴⁾.

Nicht nur anatomische Daten, wie Größe, Masse, Form der inneren Organe, beeinflussen das Ausmaß der Strahlenbelastung, sondern auch pathologische Abflußverhältnisse bei der Clearance-Untersuchung mittels ¹²³J-Hippuran. Die Eigenschaften des Patienten selbst bestimmen also auch die Strahlenexposition, die für ihn die Applikation einer bestimmten Aktivität eines Radiopharmakons mit sich bringt:

Er modifiziert unter Umständen entscheidend das Verteilungs- und Eliminationsverhalten aufgrund pathophysiologischer Gegebenheiten, die ja gerade durch die nuklearmedizinische Untersuchung objektiviert bzw. quantifiziert werden sollen. Hierfür sei beispielhaft das veränderliche Eliminationsverhalten nieren- oder gallengängiger Substanzen genannt. Auch das Alter des Patienten kann in diesem Zusammenhang von Einfluß sein, wie am Beispiel der beim Neugeborenen im Vergleich zum Erwachsenen unterschiedlichen Jodkinetik deutlich wird. Diese funktions- und altersabhängigen Varianten

des biokinetischen Grundmusters gehen neben der physikalischen Halbwertszeit des Radionuklids in die Werte der effektiven mittleren Aufenthaltsdauer des Radiopharmakons in den Organen und im Gesamtkörper ein.

Die individuelle Organmasse des Patienten ist von Bedeutung für die Dosis in diesem Organ, die -gleiche absorbierte Energie vorausgesetzt- umgekehrt proportional seiner Masse ist. Eine Abweichung der Organmasse vom Referenzwert kann wiederum pathophysiologisch (Schilddrüse, Milz) oder durch das Lebensalter, bedingt sein. Es ist offensichtlich, daß die altersabhängigen Organmassen von Neugeborenen, Kindern und Jugendlichen von entscheidendem Einfluß auf die Organdosis sind¹⁵³⁾.

Lebensalter bzw. Konstitution des Patienten bestimmen jedoch auch die räumliche Lage der Organe zueinander und damit den Anteil der von einem Organ (Quellen-Organ) emittierten Gamma-Energie, der in einem anderen Organ (Target-Organ) absorbiert wird.

NORDYKE et al. haben nach 24 Stunden durchschnittlich weniger als 2 % der injizierten Radioaktivität ¹³¹J-Hippuran (bei Nierenfunktionsprüfung) im Schilddrüsenbereich gefunden. MEADE und SHY⁸⁵⁾ fanden während 24 Stunden über 98 % der Radioaktivität im Urin von nierengesunden Patienten. Sie fanden über der Schilddrüse keine Radioaktivität.

4. Diskussion

Nach den "Richtlinien für den Strahlenschutz bei Verwendung radioaktiver Stoffe im medizinischen Bereich" (1974) hat sich die Strahlenexposition für den Patienten grundsätzlich nach der notwendigen diagnostischen Maßnahme oder dem beabsichtigten therapeutischen Ziel zu richten, wobei von dem jeweiligen Stand von Wissenschaft und Technik auszugehen ist.

Es ist medizinhistorisch und psychologisch interessant, wie stark diese Frage als Nachwirkung der weltweiten Strahlenphobie der fünfziger Jahre Arzt und Patient auch heute noch belastet. Sie hat die Ausbreitung nuklearmedizinischer Verfahren behindert, während röntgenologische Maßnahmen hiervon weniger betroffen waren.

Beim Vergleich nuklearmedizinischer und röntgenologischer Untersuchungsverfahren kann die Strahlenexposition des untersuchten Organs, z.B. Nieren, vor allem die Gonaden, als Maß für die Belastung des Patienten gelten.

Zwischen dem Problem der Strahlenbelastung des Patienten bei der Inkorporation radioaktiver Stoffe und demjenigen bei röntgendiagnostischen Maßnahmen bestehen aber grundsätzliche Unterschiede, obwohl das Objekt in beiden Fällen

der Einwirkung ionisierender Strahlung ausgesetzt ist. Während sich bei einer Röntgenaufnahme die Strahlungsquelle außerhalb des Organismus befindet, die Strahleneinwirkung nur so lange erfolgt, wie der Röntgenapparat eingeschaltet ist, befindet sich bei nuklearmedizinischen Untersuchungen durch die Inkorporation radioaktiver Pharmaka die Strahlungsquelle im Körper des Patienten. Die Strahlenexposition ist erst dann beendet, wenn die radioaktive Substanz entweder vollständig ausgeschieden oder durch physikalische Vorgänge vollständig zerfallen ist. Je nach der Lebensdauer des Radionuklids und dem Ausscheidungsmechanismus kann dies u.U. erst lange nach Beendigung der Untersuchung der Fall sein.

Die Strahlenbelastung des Patienten unterliegt schon beim Gesunden z.T. erheblichen Schwankungen; unter pathologischen Verhältnissen kann es darüberhinaus zu noch stärkeren Abweichungen kommen.

Man weiß heute, daß der Mensch und seine Umwelt seit jeher den Wirkungen ionisierender Strahlen ausgesetzt sind, die aus natürlichen Strahlenquellen kommen. Die natürliche Strahlenbelastung resultiert aus der kosmischen Höhen-, der Umgebungsbestrahlung, z.B. Emission natürlich radioaktiver Stoffe aus Kohlekraftwerken¹¹⁸⁾, sowie der Inkorporierung radioaktiver

natürlicher Elemente wie ^{40}K , ^{226}Ra und ^{14}C ¹⁵⁾. Die Größenordnung dieser natürlichen Strahlenexposition - ausgedrückt durch die genetisch signifikante Dosis (GSD) - liegt in der Bundesrepublik Deutschland gegenwärtig bei etwa 170 mrem; davon entfallen 110 mrem auf die Strahlenexposition aus natürlichen Quellen. Die Röntgendiagnostik liefert mit etwa 50 mrem/a den höchsten Beitrag zur GSD durch künstliche Strahlenquellen¹¹⁸⁾. Ähnliche Angaben finden sich bei KRAMER et al.⁷³⁾.

Man darf annehmen, daß eine dauernde Strahlenwirkung dieser Größenordnung von einer größeren Population toleriert wird. Dies geht insbesondere aus Untersuchungen hervor, die der Frage galten, ob die Bevölkerung in Gebieten mit höherer natürlicher Strahlenbelastung in erhöhtem Maße an malignen Erkrankungen oder an angeborenen Anomalien leidet. Es konnte dabei kein Unterschied aufgedeckt werden²⁴⁾. Allerdings kann die biologische Wirkung der natürlichen Strahlenbelastung nur sehr bedingt mit der biologischen Wirkung der Strahlenbelastung durch eine nuklearmedizinische Untersuchung verglichen werden, da es sich bei der natürlichen Strahlenbelastung um eine kontinuierliche Bestrahlung handelt, während bei der nuklearmedizinischen Belastung eher eine Kurzzeitbestrahlung vorliegt⁴⁸⁾.

Innerhalb der pädiatrischen Radiologie liefert die urologische Röntgendiagnostik den höchsten Beitrag zur genetisch signifikanten Strahlenexposition.

FENDEL und HARTMANN⁴¹⁾ errechneten für 500 i.v. Pyelogramme eine mittlere weibliche Gonadendosis von 40 - 60 mrd. Das sind etwa 60 - 20 % der jährlichen Gonadendosis aus natürlicher Strahlenexposition. Demgegenüber beträgt die Gonadendosis bei der Ausscheidungsurographie eines Jungen mit 5 Röntgenaufnahmen 16 - 85 mrd, wenn die Keimdrüsen abgedeckt werden und die Untersuchungstechnik optimal ist⁷⁴⁾.

Nach SCHUSTER und REITHER¹²⁰⁾ kann mit modernen Röntgenapparaten eine Reduzierung der Gonadendosis bei männlichen Patienten auf 2 mrd erreicht werden. Da auch heute noch die Röntgengeräte meßtechnisch nicht optimal eingestellt sind¹⁵⁷⁾, kommt es aber zu einer Diskrepanz der Strahlenbelastung für die gleiche Röntgenuntersuchung von 28 - 9000 mrd^{120a)}. KAHLINGER et al.⁶⁴⁾ geben für eine Nierenleeraufnahme bzw. i.v. Pyelographie eine männliche Gonadendosis von 360 mrd und eine weibliche von 1150 mrd an.

Es liegen zwar eine ganze Reihe von Veröffentlichungen vor, die das Problem der Strahlenbelastung nuklearmedizinischer Untersuchungen behandeln, z.B. verschiedene Publikationen des MIRD. Die zur Zeit zuverlässigsten Ergebnisse von Berechnungen der Energiedosis bei pädiatrisch-nuklearmedizinischen Anwendungen von Radiopharmaka wurden von WEBSTER et al.¹³⁹⁾, bezüglich der Gonadendosis von KERELAKES et al.^{69,70)}, publiziert. Diese Autoren geben aber keine Werte für ^{123}J -Hippuran an. In den Untersuchungen wird auch die Frage des Einflusses pathologischer Veränderungen auf die Strahlenbelastung weitgehend unberücksichtigt gelassen. Besonders aber in der pädiatrischen Urologie spielen Abflußhindernisse bzw. Anomalien der Harnwege eine große Rolle^{157a)}.

Nach BÖRNER et al.¹⁹⁾ bedeutet 1 % freies Jodid bei den zur Nieren-Funktionsszintigraphie erforderlichen Aktivitäten von 300 - 500 μCi ^{131}J -Hippuran für Erwachsene eine Strahlenbelastung der Schilddrüse von ca. 10 rd; im ungünstigsten Falle beträgt dieser Wert für 2 % freies Jodid sogar ca. 20 rd.

Bei der Untersuchung von ^{123}J -Hippuran liegen zur Altersabhängigkeit der Strahlenbelastung von Kindern bisher noch keine zuverlässigen Literaturangaben vor. Nach den ent-

sprechenden Angaben für ^{131}J -Hippuran^{100,111)} muß jedoch vor allem bei Kleinkindern und Säuglingen, selbst bei einer auf die Körperoberfläche bezogenen Reduktion der applizierten Aktivität, mit einer höheren Gonadendosis pro Untersuchung gerechnet werden als bei Erwachsenen. Dies wurde auch durch unsere Untersuchungen bestätigt.

Bei der Abschätzung der Strahlenbelastung von Kindern durch radioaktive Substanzen in der nuklearmedizinischen Diagnostik werden im allgemeinen die für den Organismus von Erwachsenen berechneten Werte zugrundegelegt, da nur unzureichende Verteilungsstudien bei Kindern durchgeführt worden sind, und auch noch keine umfassenden Angaben über die absorbierte Fraktion der Strahlung in den kleineren Volumina der kindlichen Organe vorliegen¹¹²⁾.

Nach KUNKEL et al.^{73a)} ergeben sich bei der Bestimmung des effektiven, renalen Plasmaflusses mit ^{131}J -Hippuran bei Kindern folgende Strahlendosen:

a) Bei einer Verweildauer der Substanz im Körper von 2 Stunden:

Ganzkörperbelastung:	0,1 mrd pro injizierte μCi
Nierenbelastung:	1 mrd pro injizierte μCi
Gonadenbelastung:	0,1 mrd pro injizierte μCi

b) Bei einer Verweildauer im Körper von über 24 Stunden:

Ganzkörperbelastung: 1 mrd pro injizierte μCi

Nierenbelastung: 4 mrd pro injizierte μCi

Gonadenbelastung: 2 mrd pro injizierte μCi

Ähnliche Angaben finden sich in der Literatur^{27,32,42,103,117,151,152)}.

ELLIOT et al.³⁶⁾ berichten, daß ^{123}J -Hippuran besonders für Gamma-Kamera-Untersuchungen als ideal zu betrachten ist, besonders wenn die renale Funktion gering ist, denn durch die Verwendung von ^{123}J wird eine Reduktion der Strahlenbelastung, z.B. für die Niere, von etwa 4,5 x im Normalfall erreicht, während bei Abflußstörungen dieser Wert auf das 60fache steigt. Diese Werte wurden von ELLIOT et al. bei Erwachsenen gefunden. BUTTERMANN et al.^{23a)} fanden bei einer vergleichbaren Untersuchung für die Nieren und die Schilddrüse eine Reduktion der Strahlenbelastung um den Faktor 10, während für die Gonaden der Faktor 30 bestimmt wurde, und für den Ganzkörper der Faktor 20.

Unsere Untersuchungen (siehe Tabelle S. 65) haben ergeben, daß selbst bei strenger Beachtung der Regel immer nur die kleinste, mögliche Menge eines radioaktiven Stoffes zu verwenden ist, da die Strahlenbelastung eines kurzlebigen reinen Nuklids bei Kindern bzw. Neugeborenen höher ist als im Erwachsenenalter; auch bei gleicher Verwendung von ^{123}J die Niere und Blasenwand betreffend im Normalfall

etwa 5 x höher, die Schilddrüse 3 x höher, während die Gonadenbelastung 55 - 60 x höher und die Ganzkörperbelastung 7 x höher ist.

Im Extremfall bei verzögerter Ausscheidung können sich die Werte auf das 450 - 500fache für die Gonaden, 150fache für die Ganzkörper, 45fache für die Blasenwand und 100fache für die Nieren erhöhen. Die Schilddrüsenbelastung bleibt nach unseren Untersuchungen auch für den Extremfall gleich und erhöht sich, im Gegensatz zu der Ganzkörper- bzw. Gonadenbelastung nicht, da die Belastung der Schilddrüse als kritisches Organ entsprechend von der Nuklidreinheit abhängt. Wenn kein Jodid abgespaltet wird, kann auch bei extremen Abflußstörungen kein Jodid in der Schilddrüse gespeichert werden.

Während die einzelnen Organe in ihren Proportionen zum Gesamtkörper von Geburt bis zum Lebensende nahezu konstant bleiben (SNYDER et al. 1975), muß die Ausnahme der Gonaden streng beachtet werden, da diese bei Kindern disproportional klein sind und deshalb eine vergleichsweise höhere Strahlendosis erhalten als die Gonadendosis Erwachsener.

Die in der Anfangsära von pädiatrischer Seite geforderte absolute Vermeidung der Anwendung offener radioaktiver Stoffe bei Kindern (Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde 1954/57), ist nach Einführung kurzlebiger Radionuklide, dem Vorliegen auch unserer Expositionsberechnungen und dem Nachweis, daß der Nutzen einzelner Verfahren größer ist als ihr Risiko, z.B. verglichen mit radiologischen Untersuchungen, nicht mehr haltbar.

Ihr Einsatz bedarf jedoch im Hinblick auf die höhere Strahlensensibilität des kindlichen Organismus⁶⁷⁾, aber auch unter Berücksichtigung der besonderen anatomischen und physiologischen Verhältnisse¹⁵³⁾, auch bei urologischen Untersuchungen bezüglich Abklärung von Abflußstörungen, einer exakten Indikationsstellung.

Die Ergebnisse unserer Berechnungen der Strahlenbelastung von Untersuchungen bei Kindern bzw. Neugeborenen mit Abflußstörungen der Harnwege zeigen, daß die Belastungswerte auch im Extremfall diejenigen der natürlichen Strahlenbelastung (ca. 110 mrd) nicht überschreiten.

Im Vergleich zu der natürlichen Strahlenbelastung, z.B. bei der Bevölkerung in Indien, in der Gegend von Kerala, die einer jährlichen natürlichen Strahlenbelastung von 2000 mrem

ausgesetzt sind, ohne daß bisher signifikante Schäden aufgetreten sind¹⁵⁶⁾, dürfte die Strahlenbelastung nuklearmedizinischer Untersuchungen mit ^{123}J -Hippuran bei Kindern bzw. Neugeborenen mit Harnabflußstörungen ein vertretbares Maß erreicht haben.

Nach ROEDLER¹¹⁰⁾ gibt es bisher keine Beweise dafür, daß durch nuklearmedizinische Untersuchungen strahlenbedingte somatische oder genetische Effekte aufgetreten sind. Diese sind wegen mangelnder Spezifität ihrer Ätiologie und unter Berücksichtigung statistischer Erwägungen gegenwärtig nicht nachweisbar, so daß keine Aussage darüber möglich ist, ob solche Effekte im betrachteten Dosisbereich überhaupt auftreten. Eine Ausnahmestellung bezüglich einer Nachweisbarkeit strahleninduzierter Wirkungen einer nuklearmedizinischen Untersuchung nimmt der Radiojod-Test ein, da er eine hohe Strahlenexposition der relativ strahlensensiblen Schilddrüse mit sich bringt.

Die von uns gefundenen Werte für die Schilddrüse von 2,4 mrd bei Verwendung von ^{123}J -Hippuran auch im Extremfall, zeigen, daß man weit unter der Dosis von 16 - 30 rd liegt, die im späteren Alter zum Auftreten eines Schilddrüsenkarzinoms führen kann⁶⁾. Auch für die fötale Strahlen-

belastung von weniger als 500 mrd konnten bisher keine sicheren Risiken für den Fötus gefunden werden¹⁶²⁾.

Aus den vorgelegten Untersuchungsergebnissen ergibt sich, daß nuklearmedizinische Untersuchungen mit ¹²³J-Hippuran auch bei Kindern mit Abflußstörungen gerechtfertigt sind. Somit muß die Indikationsstellung für diese Untersuchung nicht so eng gestellt werden, wie man dies vor einigen Jahren noch forderte.

Die Strahlenexposition durch nuklearmedizinische Verfahren im Einzelfall beträgt nur einen Bruchteil der natürlichen Exposition. Trotzdem sollte eine sorgfältige Indikationsstellung erfolgen. Der Einsatz kurzlebiger Radionuklide, eine überlegte Dosierung im Einzelfall in Abhängigkeit von der klinischen Fragestellung, sowie die Auswahl der richtigen Methodik und ein gutes Meßverfahren, sind notwendige Voraussetzungen, um die Strahlenexposition in der Nuklearmedizin so klein wie möglich zu halten. Hierbei gilt dem Ausschluß einer Gravidität und der Anwendung in der Pädiatrie besondere Sorgfalt.

5. Zusammenfassung

Nuklearmedizinische Untersuchungsverfahren in der pädiatrischen Urologie wurden vor etwa 20 Jahren in die klinische Routinediagnostik eingeführt. Bis in die Mitte der fünfziger Jahre wurde die Anwendung offener radioaktiver Stoffe bei Kindern abgelehnt. Es fehlte bis dahin der Nachweis, daß die Strahlenbelastung nach Einführung kurzlebiger Radionuklide nicht höher war als die vergleichbarer radiologischer Untersuchungen.

Durch die Verfügbarkeit des kurzlebigen Zyklotronproduktes ^{123}J mit seinen vorteilhaften physikalischen Eigenschaften (fehlender β -Zerfall, 13 h Halbwertszeit) konnte die im Vergleich zur klassischen Clearance den Patienten wenig belastende Ganzkörperclearance - von OBERHAUSEN 1968 entwickelt - auch in die pädiatrische Routinediagnostik eingeführt werden. Bei der Abschätzung der Strahlenbelastung von Kindern durch radioaktive Substanzen in der nuklearmedizinischen Diagnostik liegen nur wenige Untersuchungen über die absorbierte Fraktion der Strahlung in den kleineren Volumina der kindlichen Organe vor. In der Regel wurden für diese Berechnungen die Werte für Erwachsene zugrundegelegt, was aber im Hinblick auf die Gonaden und die Schilddrüse als kritisches Organ eine zu starke Vereinfachung darstellte.

Besonders die Frage des Einflusses von Harnabflußstörungen bei urologischen bzw. nephrologischen Untersuchungen wurde bei der Abschätzung der Strahlenbelastung weitgehend unberücksichtigt gelassen.

Der erhöhte Verbrauch von Radionukliden in der medizinischen Diagnostik erfordert aber eine exakte Kenntnis der Strahlenbelastung während der Untersuchung von Kindern bzw. Neugeborenen. Ohnehin ist die Strahlenbelastung bei Säuglingen wegen der im Vergleich zu Erwachsenen 50 %igen renalen Clearancewerte wesentlich erhöht. Die Neugeborenniere ist im Vergleich zur Erwachseneniere vom pathologisch-anatomischen Standpunkt aus als "unreif" zu betrachten.

Der Ersatz von dem langlebigen Radionuklid ^{131}J (8 Tage) durch das ^{123}J mit einer Halbwertszeit von 13 h brachte allein durch die Kurzlebigkeit und dem fehlenden β -Strahlungsanteil eine Reduzierung der Strahlenbelastung mit sich.

Durch Verbesserung der Herstellungsverfahren von ^{123}J -Hippuran wurde die radiochemische Verunreinigung mit unerwünschten langlebigen Nukliden wie ^{125}J , auf ein Minimum von 0,1 % beschränkt. Da auch das Vertriebsproblem des kurzlebigen ^{123}J für große Kliniken gelöst ist und man ^{123}J -Hippuran am Tage der Lieferung applizieren kann, wird auch die Zersetzung durch Autoradiolyse infolge zu langer Lagerung vermieden.

Anatomische Daten beeinflussen das Ausmaß der Strahlenbelastung insofern, als Größe, Masse, Form und gegenseitige Lage der inneren Organe in die Berechnung eingehen. Für eine standardisierte Berechnung wird üblicherweise von Standardwerten ausgegangen, wie sie für Kinder z.B. von KEREIAKES et al. angegeben wurden, obwohl es im Einzelfall zu erheblichen Abweichungen von der Norm kommen kann, mit allen Konsequenzen für die Werte der Strahlenexposition.

ROSENTHALL, der ^{123}J -Hippuran verwendete, beschrieb einen Fall von Glomerulonephritis bei einem Erwachsenen, in welchem die effektive Halbwertszeit von 1,3 Tagen für die Retention im Parenchym gemessen wurde. Das entspricht einer Halbwertszeit von 31 Stunden und, wenn ^{123}J -Hippuran verwendet wird, einer effektiven Halbwertszeit von 9,6 Stunden.

Die in dieser Arbeit durchgeführten Externmessungen bei Kindern mit Abflußstörungen haben gezeigt, daß der Aktivitätsverlauf in den Nieren im Extremfall so verlaufen kann, daß 89 % der Aktivität mit einer Halbwertszeit von 2 Stunden, der Rest mit einer solchen von 11 Stunden eliminiert wird.

Unsere Untersuchungen (siehe Tabelle S. 65) haben ergeben, daß selbst bei strenger Beachtung der Regel immer nur die kleinste, mögliche Menge eines radioaktiven Stoffes zu verwenden ist, bzw. die Strahlenbelastung eines kurzlebigen reinen Nuklids bei Kindern bzw. Neugeborenen höher ist als im Erwachsenenalter; auch bei gleicher Verwendung von ^{123}J die Niere und Blasenwand betreffend im Normalfall etwa 5 x höher, die Schilddrüse 3 x höher, während die Gonadenbelastung 55 - 60 x höher und die Ganzkörperbelastung 7 x höher ist.

Im Extremfall bei verzögerter Ausscheidung können sich die Werte auf das 450 - 500fache für die Gonaden, 150fache für die Ganzkörper, 45fache für die Blasenwand und 100fache für die Nieren, erhöhen. Die Schilddrüsenbelastung bleibt nach unseren Untersuchungen auch für den Extremfall gleich und erhöht sich, im Gegensatz zu der Ganzkörper- bzw. Gonadenbelastung, nicht, da die Belastung der Schilddrüse als kritisches Organ entsprechend von der Nuklidreinheit abhängt. Wenn kein Jodid abgespaltet wird, kann auch bei extremen Abflußstörungen kein Jodid in der Schilddrüse gespeichert werden.

Die Ergebnisse unserer Berechnungen der Strahlenbelastung von Untersuchungen bei Kindern bzw. Neugeborenen mit Abflußstörungen der Harnwege zeigen, daß die Belastungswerte auch im Extremfall diejenigen der natürlichen Strahlenbelastung nicht überschreiten.

6. Literaturverzeichnis

1. AMMON, HERRMANN, HERZBERG, KAUL, ZUM WINKEL:
Grenzen der Anwendung von ^{123}I in der Schilddrüsen-
diagnostik
Med. Phys. Forschung und Praxis, de Gruyter,
Berlin 1976, S. 567
3. ANDRYSEK, O., VOSS, F., ALTENBRUNN, H.-J., ANDRYSKOVA, J.:
Pädiatr. Nukl. Medizin
Radiol. Diagn. (Berlin) 6 (1965) 315
4. BALL, F., FRIEDERISZICK, F.K., WOLF, R.:
Nierenfunktionsdiagnostik in der pädiatr. Nuklearmedizin
a) Mtschr. Kinderheilk. 112 (1964) 224
b) Klin. Wschr. 43 (1965) 582
6. BALL, F., WOLF, R.:
Zur Frage der Strahlenexposition bei der Anwendung von
Radioisotopen im Kindesalter
Mtschr. Kinderheilk. 115 (1967) 581
7. BARNETT, H.L.:
Renal Physiology in infants and children: I. Method for
Estimation of Glomerular Filtration Rate
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 44 (1940) 654
8. BARNETT, PERLEY, MCGINNIS:
Renal Physiology in infants and children: II. Inulin
Clearances in Newborn Infant with Extrophy of Bladder
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 49 (1942) 90
9. BARNETT, H.L., u.a.:
Measurement of Glomerular Filtration Rate in Premature
Infants
J. clin. Invest. 27 (1948) 691
10. BARNETT, H.L. u.a.:
Influence of Postnatal Age of Kidney Function of Premature
Infants
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 69 (1948) 55

11. BARNETT, H.L., u. VESTERDAL, J.:
The Physiologic and Clinical Significance of Immaturity
of Kidney Function in Quong Infants
J. Pediat. 42 (1953) 99
12. BENNHOLD, H.H.:
74. Tag Dtsch. Ges. Inn. Med.
Selecta 10 (1968) 1423
13. BERGER, M.J.:
Energy deposition in water by photons from point iso-
tropic sources
MIRD Pamphlet No. 2
J. nucl. Med. Suppl. 1 (1968) 15-25
14. BIANCHI, C., ZAMPIERA, A.:
Sulla clearance renale del radiohypaque ¹³¹I
Bull. Soc. ital. Biol. Sper. 37 (1961) 260
15. BIJL, J.A., KASPERSEN, F.M., LINDNER, L.:
Hippuran ¹²³I: Preparation and quality control
J. Radioanalyt. Chem. 35 (1977) 55
16. BLAUFOX, M.D., POTCHEN, MERRILL, I.P.:
Measurement of effective renal plasma flow in man
by external counting methods
I. Nucl. Med. 8 (1967) 77-85
17. BLAUFOX, M.D.:
Measurement of renal function with radioactive materials.
In: E. I. Potchen, V. R. McCready: Progress in
Nuclear Medicine
Karger, Basel 1972, 9-20
18. BÖHM, JURKOVIC, MANCZAK, HÜLSE, R., WOLF, R.:
Diagnostische Untersuchungen der ableitenden Harnwege
mit Hilfe der Gamma-Kamera
Fortschr. Röntgenstr.
Beiheft Röntgenkongreß 1973 (1974) 49

19. BÖRNER, W., REINERS, Chr.:
Gesichtspunkte zum Ablauf nuklearmedizinischer Untersuchungen im Hinblick auf die Strahlenexposition
Strahlenschutz in Forschung und Praxis
Band XXIV, S. 43, Thieme-Verlag Stuttgart
20. BREMER, K.H.:
Herstellung und in vitro Stabilität der Testsubstanzen für Nierenuntersuchungen
In: R. Höfer "Nierenclearance"
Gelbe Reihe der Farbwerke Hoechst (1969) S. 20-35
21. BRILL, G., OBERHAUSEN, E.:
Simultane Bestimmung des Glomerulumfiltrates und der seitengetrennten Hippuranclearance
In: Medizinische Informatik und Statistik:
System und Signalverarbeitung in der Nuklearmedizin
Hrsg.: Pöpl, S.J. und Pretschner, D.P.
Springer Berlin (1981) 96 ff
22. BURBANK, TAUXE, MAHER, HUNT:
a) Evaluation of radioiodinated hippuran for the estimation of renal plasma flow
Proc. Mayo Clin. 36 (1961) 372
b) Radio-Hippuran in determination of effective renal plasma flow
I. Nucl. Med. 2 (1961) 118
23. BURBANK, TAUXE, MAHER, HUNT:
Evaluation of radioiodinated hippuran for the estimation of renal plasma flow
Proc. Mayo Clin. 36 (1961) 372-385
- 23a. BUTTERMANN, G., WOLF, R., HÖR, G., PABST, H.W.:
Clinical experiences in studying liver and kidney diseases using J-123-compounds
In: Iodine-123 in Western Europe
Hrsg.: S. M. Quaim, G. Stöcklin, R. Weinreich
Berichte der Kernforschungsanlage Jülich 1976

65. CASSEN, B. et al:
Instrumentation for J-131 use in medical studies
Nucleonics 9 (1951) 46
24. CRAIG, L. und SEIDMANN, H.:
Leukemia and lymphoma in relation to cosmic radiation
Blood 17 (1961) 319-327
25. CUNNINGHAM, J.G., MORRIS, B., NICHOLS, A.L.:
How can we produce Iodine-123?
Hrsg.: S. M. Quaim, G. Stöcklin, R. Weinreich
Berichte der Kernforschungsanlage Jülich 1976
26. DEAN, R.F.A., McCANCE, R.A.:
Inulin, Diodine, Creatinine and Urea Clearances in
Newborn Infants
J. Physiol. (Lond.) 106 (1947) 431
27. DECKARDT, H.:
Nuklearmedizinische nephrologische Untersuchungsver-
fahren in der Pädiatrie
Kinderärztl. Praxis 34 (1966) 197
28. DILLMANN, L.T., VON DER LAGE, F.C.:
Radionuclide decay schemes and nuclear parameters
for use in radiationdose estimation
MIRD Pamphlet No. 10
29. DILLMANN, L.T., VON DER LAGE, F.C.:
Radionuclide decay schemes and nuclear parameters
for use in radiationdose estimation
MIRD Pamphlet No. 10
Society of Nuclear Medicine, New York 1975
30. DITTRICH, J.K.:
Der Urologe 1 (1962) 283

31. DODGE, E.A.:
Vesicoureteric reflux diagnosis with iodine 131 sodium
orthoiodo-hippurate
Lancet 1 (1963) 303
32. DONATH, A.:
The Simultaneous Determination in Children of Glomerular
Filtration Rate and Effective Renal plasma Flow by
the Single Injection Clearance Technique
Acta. paediat. scand. 60 (1967) 512
33. DOST, F.H.:
Grundlagen der Pharmakokinetik
Thieme-Verlag Stuttgart 1968
36. ELLIOT, A.T. u. BRITTON, K.E.:
Dosimetry of eurentradiopharmaceuticals used in renal
investigation
Conference held in Oak Ridge, Tenn. 1976
38. EMRICH, Dieter:
Nuklearmed. Diagnostik und Therapie
Thieme-Verlag Stuttgart 1976
40. FEITEL, M. und OLIVER, W.J.:
Nierenfunktionsdiagnostik
Pediatrics 27 (1964) 441
41. FENDEL, H. und HARTMANN, Ch.:
Strahlenexposition von Kindern mit Harnwegsinfektionen
Annales des Radiologie Vol. 12 (1969)
42. FREY, K. W. u.a.:
Isotopendiagnostik des Urogenitaltraktes in der
Kinderchirurgie
Z. Kinderchir. 4 (1967) 166

43. FRIEDERISZICK, F.K.:
Nieren-Clearance-Untersuchungen im Kindesalter
Basel-New York: Karger 1954
44. GLENN, H.I., KIDWELL, R.E.:
Radioactive pharmaceuticals and the concept of stability
Radioactiva pharmaceuticals, Chapter 11a
US Atomic Energy Comission (1966)
45. GRUENWALD, P. und POPPER, H.:
The Histogenesis and Physiology of the Renal Glomerulus
in Early Postnatal Life: Histological Examinations
J. Urol. (Baltimore) 43 (1940) 452
46. HAHN, K.:
Katheterloser nuklearmedizinischer Refluxnachweis in:
K. Hahn, (Hrsg.) Pädiatrische Nuklearmedizin
Band 1, Verlag Kirchheim Mainz (1979) 77
47. HAHN, K., EISSNER, D., ALKEN, P.:
Die katheterlose Isotopenrefluxprüfung mit J-123-Hippuran
Nuklearmedizin. 16. Jahrestagung der Gesellschaft für
Nuklearmedizin Madrid 1978
Schattauer Verlag Stuttgart 1979, S. 556
48. HAHN, K., BROD, K.H., WOLF, R.:
Die Strahlenbelastung der Föten bei nuklearmedizinischen
Untersuchungen von Graviden
Fortschr. Röntgenstr. 132 (1980) 326-330
49. HENK, I.M., COTRALL, M.F., TAYLOR, D.M.:
Radiation dosimetry of the J-131-Hippuran renogramm
Br. Joun. Radiol. 1967 Vol. 40 S. 327-334
50. HERRMANN, LANGE, ZUM WINKEL:
J-123 in der nuklearmedizinischen Diagnostik
Röntgenpraxis Bd. 30 (1977) Heft 11

53. HERZ, ROBERTS und EVANS:
Röntgenpraxis
Zeitschr. f. radiol. Technik, Heft 11
54. HINE, FARMELANT, CARDARELLI, BURROWS:
Four channel magnetic tape recording and digital analysis
of the radio-hippuran renal function tests in normal
subjects
J. nucl. Med. 4 (1963) 371-381
55. HINZ, G., PIETZSCH, W.:
STH-Bericht 10/76
Institut für Strahlenhygiene Berlin
56. HÖFER, R., ZOLLE, I.:
Auswahl geeigneter Radiopharmaka nach physikalischen,
chemischen und pharmakologischen Gesichtspunkten in:
Strahlenschutz in Forsch. u. Praxis, Band XXIV, S.
4, Thieme Verlag Stuttgart
57. HÖR, G., HEINZE, H.G., FREY, K.W.:
Nuklearmed. Nierendiagnostik
Fortschr. Med. 82 (1964) 941
58. HÖR, G., HEIDENREICH, PABST:
Nuklearmed. Nierendiagnostik
Med. Klin. 75 (1980) 626-632
59. HÖR, G. und SIMROCK:
Nuklearmed. Nierendiagnostik
Deutsches Ärzteblatt 49 (1982) 25-30
60. HOHENFELLNER, R.:
Diskussionsbemerkung in: Pfannenstiel (Hrsg.):
Nuklearmedizinische Verfahren bei Erkrankungen der
Nieren und ableitenden Harnwege
Schnetztor-Verlag Konstanz 1977, S. 80

61. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (IRCP):

Report of Committee 2 on permissible dose of internal radiation (1959)
Pergamon Press, London 1959

62. JOLLIFE, N., SMITH, H.W.:

The excretion of urine in the dog
I. The urea and creatinine clearances on a mixed diet
Amer. J. Physiol. 98 (1931) 572

63. JUCKER, A., HAEL, T.J.:

Routinemäßiger Einsatz von ^{123}J -Hippuran zur Sequenzszintigraphie der Niere inkl. Blasenaktivitätsbestimmung
Vortrag Nr. 33 an der 16. Jahrestagung der Gesellschaft für Nuklearmedizin, Madrid 1978

64. KAHLINGER, W., SEYSS, R.:

Strahlenbelastung vergleichbarer röntgendiagnostischer und nuklearmedizinischer Untersuchungen in:
Strahlenschutz in Forsch. u. Praxis Band XXIV, S. 54
Thieme-Verlag Stuttgart

65. CASSEN, B. et al.:

Instrumentation for J-131 use in medical studies
Nucleonics 9 (1951) 46

66. KAUL, A., ROEDLER, H.D.:

Strahlenexposition von Patienten durch Radiopharmaka
Nuc. Compact 9,22 (1978) 27

67. KAUL, A.:

Strahlenexposition durch nuklearmedizinische Untersuchungen
Päd. Nuklearmed. Band 2 (1980) 110

68. KEREIAKES, I.G., SELTZER, R.A., BLACKBURN, B., SAENGER, E.L.:

Radionuclide doses to infants and children:
A Pley for a standard child
Health Phys. 11 (1965) 999

69. KEREIAKES, WELLMANN, SAENGER:

Radiopharmaceutical Dosimetry in Pediatrics
Sem. Nucl. Med. 2 (1972) 316-327

70. KEREIAKES, FELLER, ASCOLI, THOMAS, GELFARD, SAENGER:

Pediatric radiopharmaceutical Dosimetry
Symp. on Radiopharmaceutical Dosimetry
Oak Ridge (1976)

71. KIMBEL, K.H., BÖRNER, W.:

Über den Verbleib von mit ^{123}J -markierten Urographien im
Körper
Arch. exp. Path. Pharmac. 226 (1955) 262-268

72. KIRSCH:

Entwicklung und Methodik der getrenntseitigen Nieren-
clearance mit J-131-Hippursäure im Ganzkörperzähler und
ihre Anwendungen in der Pädiatrie
Habilitationsschrift Univ. Kinderklinik Homburg/Saar Vol.
XXII (1975)

73. KRAMER et al.:

Konventionelle Clearance Verfahren in:
Mitteilung der Arbeitsgemeinschaft für klinische Nephrologie
Berlin Nr. 1/2/3 (1974)

- 73a) KUNKEL, OBERHAUSEN:

Radiation Doses in Renal Clearance Studies
IAEA-Symposien, November 1971, Stockholm

74. LASSRICH, M. und MOHR, H.:

Strahlenexposition durch nukl.med. Untersuchungen
Mtschr. Kinderheilk. 110 (1962) 494

75. LAUER, LANGHAMMER, HEIDENREICH, FENDEL, HELMIG,
BELOHRADSKY, REIDEL, PABST:

Nuklearmedizinische Nierendiagnostik in der Pädiatrie. Der
Nuklearmediziner Nr. 4, 1 (1981) 65-81

76. LEVIN, J., BANG, R.B.:
Clottable Protein in Lumulus. Its localisation and kinetics
of its Coagulation by Endotoxin
Thrombos. Diathes Haemorrh. 19 (1968) 186
77. LIPPMANN, R.W., FINKLE, R.D., GILETTE, D.:
Effect of proteinuria on localisation of radiomercury
in rat kidney
Proc. Soc. exp. Biol. 77 (1951) 68-70
78. LOEPFE, E.:
How can we produce Iodine-123
In: Iodine-123 in Western Europe
Hrsg.: Quaim, Stöcklin, Weinreich
Berichte der Kernforschungsanlage Jülich 1976
79. LOEVINGER, R., BERMAN, M.:
MIRD Pamphlet No. 1
J. nucl. Med. Suppl. No. 1 (1968) 7
80. MAGNUSSON, G.:
Function studies with ¹³¹-tagged sodium ortho-iodohip-
purate
Inaug. Diss. Esselte, Stockholm
Acta med. scand. Suppl. 378 (1962)
81. MAILLOUX, L., GAGNON, I.A.:
Measurement of effective renal plasma flow
In: E.I. Potchen, V.R. McCready:
Progress in Nuclear Medicine:
Karger, Basel 1972, 54-70
82. MARQUEZ, L., PERLMAN, I.:
Neutron deficient isotopes of iodine
Phys. Rev. 78 (1959) 189
83. MAY:
Harnstauungsniere
Fortschr. in der Urologie und Nephrologie S. 16
Steinkopf-Verlag

84. McCANCE, R.A., YOUNG, W.F.:
The Secretion of Urine by Newborn Infants
J. Physiol. (Lond.) 99 (1941) 265
85. MEADE und SHY:
The Evaluation of Individual Kidney Function using
Radiojodhippurate Sodium
J. Urol. (Baltimore) 86 (1961) 163-170
86. MERTZ, D.P.:
Physiologische Grundlagen und methodische Voraussetzungen
der renalen Clearance
In.: R. Höfer: Nierenclearance
Schriftenreihe Nuklearmedizin der Farbwerke Hoechst
Frankfurt 1968, 1-17
87. MESCHAN, I., SCHMID, H.E., HOSICK, T., WATTS, T.C.:
Variability in renal clearance studies using fresh o-J-121-
Hippuric acid, purified product and stored product
I. Nucl. Med. 4 (1963) 70
88. MIRD Dose Estimate report No. 5:
Summary of Current Radiation Dose Estimates to Humans
from 123-J, 124-J, 125-J, 126-J, 130-J, 131-J, 132-J as
Sodium Iodine
J. Nucl. Med. 16 (1957) 857
89. MITTA, A.E.A., FRAGA, A., VEALL, N.:
A simplified method for preparing J-131-labelled hippuran
Int. I. appl. Radiat. 12 (1961) 146-147
90. MÖLLER, McINTOSH, VAN SLYKE:
Studies of urea excretion
I. Clin. Invest. 6 (1928) 427
I. Clin. Invest. 1 (1929) 349

91. MORGAN, K.Z.:
Standard-man-standard-patient
In: Medical Radionuclids
Radiation Dose and Effects
US Atomic Energy Commission 1970, S. 87
92. MAYERS, W.G., ANGER, H.O.:
Radioiodine-123
J. Nucl. Med. 3 (1962) 183
93. NARDO, de G.L., KROHN, K.A., JANSOLT, A.L., NARDO,
de S., LAGUANAS-SOLAR, M., JUNGERMAN, J.A.:
Present and future applications of J-123
IAEA Symp., Los Angeles 1976
94. NORDYKE, R.A., TUBIS, M., BLAHD, W.H.:
Use of radioiodinated hippuran for individual kidney
function tests.
J. Lab. Clin. Med. 56 (1960) 438-445
95. OBERHAUSEN, E.:
Grundlagen zur nuklearmed. Clearancebestimmung
In: P.Pfannenstiel, D.Emrich, E.Oberhausen, H.U.Pixberg
(Hrsg.) Nuklearmed. Verfahren bei Erkrankungen der
Nieren und ableitenden Harnwege
Schnetztor-Verlag Konstanz (1977) 21 ff.
96. OBERHAUSEN, E.:
Leitfaden der Technik in der Nuklearmedizin
Deutscher Ärzte-Verlag, 3. Auflage 1979
97. OESER, H., BILLION, H.:
Funktionelle Strahlendiagnostik durch etikettierte Röntgen-
kontrastmittel
Fortschr. Röntgenstr. 76 (1952) 431-442
98. OPPENHEIM, B.E., APPLIEDORN, C.R.:
Optimal functional renal imaging using J-123-Hippuran
and factor analysis
IAEA-SM-247/81

100. O'REILLY, SHIELDS, TESTA:
Extension of Radiation Dose estimates to children
Nuclear Medicine in Urology and Nephrology
Butterworths London-Boston 1979 S. 190
101. OTTO, TIMMERMANN, BRUNIER, EWEN, LÖHR:
Gonadenexposition bei kindlichen Urogrammen und Mitkions-
cystourethrogrammen
Radiologie 17 (1977) 334-337
102. OVERMANN, W.I., GORDON, W.H., MILNOR, I.P.:
Regression of a radioactive mercurial diuretic from
the plasma of man
Nature 163 (1949) 640-641
103. PABST, H.W., HÖR, G.:
Nephrologie in:
Nuklearmedizin-Funktionsdiagnostik
Thieme-Verlag Stuttgart (1971) 275
104. PABST, W., HÖR, G.:
Nephrologie in:
Nuklearmedizin-Funktionsdiagnostik
Thieme-Verlag Stuttgart (1971) 300
105. PEDROLI, G., CONTE, L., SILVANI, R.:
Dose distribution of J-123 in the thyroid gland and
its Maximun Permissible Concentration
Nucl. Med. 15 (1976) 262
106. PFANNENSTIEL, P.:
Anwendung von Radiodiagnostika in der Medizin
Der Kassenarzt 17 (1977) 2206-2226
107. PIXBERG, H.U., HENNE, W., PFANNENSTIEL, P.:
A simple method for the termination of unilateral effective
renal plasma flow
1. Weltkongreß Nuklearmedizin, Tokio 1974

108. PIXBERG, H.U.:

Neue Gesichtspunkte zur Nuklearmedizin, Nierendiagnostik
Med. Welt 528 (1977) 1504-1508

108a. PRITCHARD, W.H., ECKSTEIN, R.W., MCINTYRE, W.I., DEBAI:

Correlation of renal blood flow determined by the single
injection of J-131-Hippuran with direct measurement
of flow
Am. Heart J. 70 (1965) 789-796

109. REUBI, F.:

Die Methoden der funktionellen Nierenuntersuchungen
Nierenkrankheiten
H. Huber-Verlag, Bern 1960 S. 89

110. ROEDLER, H.D.:

Strahlenexposition durch Radiopharmaka in der Routine-
diagnostik
Strahlenschutz in Forsch. u. Praxis Band XXIV S. 35
Thieme-Verlag Stuttgart

111. ROEDLER, KAUL, HINE:

International Radiation Dose in Diagnostic Nuclear
Medicine Nephrology
Verlag H. Hoffmann, Berlin (1978) S. 69

112. ROEDLER, KAUL:

Strahlenexposition bei der pädiatrischen Anwendung
von Radiodiagnostika
In: Band II Nuklearmedizin und Biokybernetik S. 340-348
Hrsg.: Oeff und Schmidt
Medico Informationsdienste Berlin 1978

113. ROHWEDDER, H.-J.:

Über die Beziehungen von Primärharnmenge und Nieren-
plasmafluß zur Körperoberfläche und Grundumsatz bei
Kindern
Arch. Kinderheilk. 174 (1966) 207

114. ROSENTHALL, L.:
Ortho-iodohippurate-J-131 kidney scanning in renal failure
Radiology 87 (1966) 298-303
115. RUBIN, J.M., BRUCK, E., RAPOPORT, M.:
Maturation of renal function in Childhood:
Clearance Studies J. clin. Invest. 28 (1949) 1144
117. SACK, H., STRÖTTGES, M.W., OLBING, H.:
Isotopennephrographie bei Kindern mit Harnwegsinfektion.
Z. Kinderheilk. 95 (1966) 29
118. SÄBEL, M.:
Die natürliche und die künstliche Strahlenexposition
des Menschen
Deutsches Ärzteblatt Heft 41 (1981) 1903
119. SCHEER, K.E., MAIER-BORST, W.:
Die Darstellung von J-131-o-Hippursäure (Hippuran)
durch Austauschmarkierung
Nucl. Med. 2 (1961) 193-197
120. SCHUSTER, W. und REITHER, M.:
Strahlenbelastung röntgenologischer Untersuchungen
Päd. Nuklearmed. Band 2 (1980) 99
- 120a. SCHUSTER, W.:
Diskussionsbemerkung
Päd. Nuklearmed. Band 2 (1980) 112
121. SCHWARTZ, F.D., MADELOFF, M.S.:
Simultaneous renal clearance of radiohippuran and
PAH in man
Clin. Res. 9 (1961) 208
122. SELZER, JAMES, KEREIAKES et al.:
Radiation exposure from radioisotope in pediatrics
New England Journal of Medicine 271 (1964) 84

123. SHORT, GLAS, CHRISHOLM, VERNON, SILVESTER:
Gamme-camera renography using J-123-Hippuran
Br. J. Radiol. 46 (1973) 289
124. SMITH, H.W., GOLDRING, W., CHASSIS, H.:
The Measurement of the tubular excretory mass, effective
blood flow and filtration rate in the normal human
kidney
J. clin. Invest. 17 (1938) 263
125. SMITH, H.W. u.a.:
The renal clearances of substituted hippuric acid derivates
and other aromatic acids in dog and man
J. clin. Invest. 24 (1945) 388
126. SMITH, H.W.:
The kidney: Structure and function in health and disease
New York: Oxford, Univ. Press. 1951
127. SNYDER, W.S., FORD, M.R., WARNER, G.G., FISHER
jr.:
MIRD Pamphlet No. 5
J. Nucl. Med. Suppl. No. 3 (1969) 5
128. SNYDER, W.S.:
Estimation of absorbed fraction of energy from photon
sources in body organs
Medical Radionuclides-Radiation Dose and Effects
US AEC Div. Techn. Inf. Washington DC (1970) 133-156
129. STEKELENBURG, TRUIJENS, VAN DER VALS und KOOMAN:
A quantitative theory of radioisotope renography with
J-131-Hippuran
Phys. Med. Biol. 11 (1966) 451-460
130. STÖCKLIN, G.:
Bromine-77 and Iodine-123-Radiopharmaceuticals
Int. J. Appl. Rad. Isotop. 28 (1977) 131

132. TAPLIN, MEREDITH jr., KADE, WINTER:

The Radioisotope Renogram. An External Test for Individual Kidney Function and Upper Urinary Tract Patency
J. Lab. clin. Med. 48 (1956) 886-901

133. TAUXE, W.N., MAHER, F.T., TAYLOR, W.F.:

Effective renal plasma flow:
Estimation from theoretical volumes of distribution of intravenously injected J-131-orthoiodohippurate
Proc. Mayo Clin. 46 (1971) 524-531

134. TUBIS, M., POSNICK, NORDYKE:

Preparation and use of J-131-labelled sodium iodhippurate in kidney function tests
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 103 (1960) 497-500

135. VESTERDAL, J.:

A simple method of estimating the inulin and paraaminohippurate clearances in newborn infants
Acta. paediat. (Uppsala) 37 (1949) 421

136. VESTERDAL, J. und TUDVAD, F.:

Studies on the kidney function in premature and full-term infants by estimation of the inulin and paraaminohippurate clearances
Acta. paediat. (Uppsala) 37 (1949) 429

137. WAX, S.H., McDONALD, D.F.:

Analysis of the 131-sodium o-Jodhippurate renogramm
JAMA 179 (1962) 140-142

138. WAYNE, E.J., KOUTRAS, D.A. u. ALEXANDER, W.D.:

Clinical aspects of iodine metabolism.
Oxford 1964, S. 17

139. WEBSTER, E.W., ALPERT, N.N., BROWNELL, G.H.:

Radiation dose in pediatric nuclear medicine and diagnostic x-ray procedure. In: Pediatric nuclear medicine (EDS: A.E. James, H.N. Wagner, R.E. Cooke) P. 34-58

140. WELLMANN, BERKE, ROBBINS, ANGER jr.:
Dynamic quantitative renal imaging with J-123-hippuran
a possible salvation of the renogramm
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 103 (1970) 497-500
141. WEST, J.R., SMITH, H.W. u. CHASSIS, H.:
Glomerular filtration rate, effective renal blood and
flow maximal tubular excretory capacity in infancy
J. Pediat. 32 (1948) 10
144. ZUM WINKEL, K.:
Nierendiagnostik mit Radioisotopen
Thieme-Verlag Stuttgart 1964
145. ZUM WINKEL, K., KLINKE, J.D.:
Radioisotopenuntersuchungen bei der Nierentransplantation
Wiederbeleb. und Organersatz 6 (1969) 121
146. WINTER, C.C.:
a) A clinical study of an new renal function test:
The radioactive diodrast renogramm
J. Urol. (Baltimore) 76 (1956) 182
b) J. Lab. clin. Med. 48 (1956) 886
147. WINTER, C.C.:
Advances in the radioisotope renogramm tests
J. Urol. (Baltimore) 85 (1961) 683
148. WINTER, C.C., NORDYKE, R.A., TUBIS, M.:
Clinical Experience with a new test agent for the radio-
isotope renogramm:
sodium o-jodhippurate-131-J (Hippuran-J-131)
J. Urol. (Baltimore) 85 (1965) 92
149. WINTER, C.C.:
Diskussionsbemerkung
Amer. J. Dis. Child. 105 (1963) 475
150. WINTER, C.C.:
Quantitative versus qualitative interpretation of the
radioisotope renogram
J. Amer. med. Ass. 192 (1965) 1089

151. WINTER, C.C. u.a.:

Radioisotope renography in the assessment of renal
function in the newborn
J. Urol. (Baltimore) 100 (1968) 99

152. WOLF, F.:

Isotopennephrographie
Therapiewoche 16 (1966) 555

153. WOLF, R.:

Die Strahlenbelastung in der nuklearmedizinischen
Diagnostik unter normalen und pathologischen Bedingungen
Grundlage und Ergebnisse:
48. Tagung der Dt. Röntgengesellschaft 1967
Teil A, S. 214-222
Thieme-Verlag Stuttgart

155. WOLF, R.:

Strahlenbelastung des Kindes bei nuklearmedizinischen
Untersuchungsverfahren
Päd. Nucl. Med. 1 (1979) 157

156. WOLF, R.:

Diskussionsbemerkung
Päd. Nucl. Med. 1 (1979) 162

157. WOLF, R.:

Diskussionsbemerkung
Päd. Nucl. Med. 2 (1980) 112

157a. WOLF, R., HAHN, K.:

Die Strahlenbelastung des Patienten durch Applikation
radioaktiv-markierter Kolloide
Fortschr. Röntgenstr. 123, 4 (1975) 324-330

158. WOSSIDLO, D.:

Nierenfunktionsprobe mit radioaktivem Uroselektan
Z. Urol. Sonderheft 1952, 128-137

159. YAMAGUCHI, H., KATO, Y., SHIRAGI, A.:
The transformation method of the MIRD absorbed fraction
as applied to various physiques
Phys. Med. Biol. 20 (1975) 593-601
160. ZIELINSKY, HOLLY, ROBINSON et al.:
Total and individual kidney function assessment with
iodin 123-c-jodhippurat
Radiology 125, 12 (1977) 753
161. ZIELINSKY:
Röntgenpraxis
Zeitschrift f. radiolog. Technik, Heft 11
162. Abschätzung der Strahlenrisiken ICRP-Verpffentlichung
Heft 8 BUNDESGESUNDHEITSAMT BERLIN
Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart-New York (1977)
163. BUNDESGESUNDHEITSAMT
INSTITUT FÜR STRAHLENHYGIENE BERLIN-DAHLEM/NEUHERBERG
bei München:
Ersatz von Jod 131 in der nuklearmedizinischen Diagnostik
durch kurzlebige Radionuklide, insbesondere durch
J-123
STH-Bericht 20/77

Vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 1980 bis November 1983 im Institut für Klinische Strahlenkunde an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz angefertigt.

Herrn Professor Dr. rer. nat. R. Wolf danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die zahlreichen anregenden und hilfreichen Diskussionen.

Herrn Professor Dr. med. Hahn und seinen Mitarbeitern danke ich für die große Hilfe, die mir bei der praktischen Arbeit gewährt wurde.

L E B E N S L A U F

Name: Wolfgang Hevert

Geburtstag: 05.04.47

Geburtsort: Rheydt

Eltern: Dorothea Hevert geb. Beisiegel
Emil Hevert (verstorben 1957)

Ausbildung: 1953: Einschulung Volksschule Sobernheim

1958: Besuch des staatl. neusprachl. Gymnasiums
in Sobernheim

1967: Juni Abitur

1967: September bis 31.07.68 pharmazeutisches
Praktikum in der Faust-Apotheke in
Bad Kreuznach

1969: September, pharmazeutisches Praktikum
in der Hohenstaufen-Apotheke in Berlin

1969: September, pharmazeutisches Vorexamen
in Berlin

1969: Oktober, Beginn des Pharmaziestudiums
an der Freien Universität Berlin

1972: Dezember, pharmazeutisches Staatsexamen
in Berlin

1973: Januar, Eintritt in die elterliche Arznei-
mittelfabrik in Sobernheim

1980: Oktober, medizinisches Staatsexamen
in Mainz

1981: März, Approbation als Arzt

1982: November, Niederlassung als praktischer
Arzt in Wiesbaden

